

杞精明目汤联合人工泪液对肝肾阴虚型结膜松弛症患者泪液中 Th17 相关细胞因子的影响

沙咏怡^{1*}, 赵怡^{1*}, 涂少华², 孔雪晴¹, 夷成龙³, 陶霓霞¹, 项敏泓¹

引用:沙咏怡,赵怡,涂少华,等.杞精明目汤联合人工泪液对肝肾阴虚型结膜松弛症患者泪液中 Th17 相关细胞因子的影响.国际眼科杂志,2025,25(1):31-36.

基金项目:国家自然科学基金资助(No.82074495);上海市东方英才计划拔尖项目(No.2024DFYC);上海市普陀区中心医院匠才计划(No.2022-RCJC-06)

作者单位:(200062)中国上海市,上海中医药大学附属普陀医院¹眼科;²核医学科;³中心实验室

*:沙咏怡和赵怡对本文贡献一致。

作者简介:沙咏怡,硕士,住院医师,研究方向:眼表泪液学、白内障、青光眼;赵怡,上海中医药大学在读硕士研究生,研究方向:眼表泪液学、白内障、青光眼、眼视光学。

通讯作者:项敏泓,博士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:眼表泪液学、白内障、青光眼. xiangminhong@sohu.com

收稿日期:2024-04-08 修回日期:2024-11-25

摘要

目的:观察中药杞精明目汤联合人工泪液治疗对肝肾阴虚型结膜松弛症(CCH)患者泪液中 Th17 相关细胞因子的改变。

方法:收集 56 例 56 眼 II-III 级肝肾阴虚型 CCH 患者,随机分为治疗组(杞精明目汤联合人工泪液)26 例 26 眼和对照组(单纯人工泪液)30 例 30 眼,疗程 1 mo,观察治疗前后患者的国际眼表疾病指数(OSDI)、泪膜破裂时间(BUT)、泪河高度(TMh)、球结膜充血指数。采集治疗前后 CCH 患者的泪液,通过流式免疫荧光发光法对患者泪液中 Th17 相关细胞因子进行检测和分析。

结果:治疗组与对照组 CCH 患者治疗后 OSDI、BUT、球结膜充血指数均较治疗前均明显改善(均 $P < 0.01$);治疗后治疗组患者 TMh 较治疗前显著降低($P < 0.01$),对照组患者治疗前后 TMh 无差异($P = 0.41$)。治疗组 CCH 患者在治疗后泪液中 Th17 相关细胞因子 IL-17A、IL-22、IFN- γ 、IL-17F、IL-1 β 水平较治疗前明显降低(均 $P < 0.01$),且治疗组的变化更为显著(均 $P < 0.05$);而对照组治疗前后泪液中 Th17 相关细胞因子无差异(均 $P > 0.05$)。治疗后两组 CCH 患者泪液中 IL-6、TNF- α 均较治疗前降低(均 $P < 0.05$),但治疗组的变化更为显著(均 $P < 0.01$)。

结论:杞精明目汤联合人工泪液治疗可有效改善肝肾阴虚型结膜松弛症患者眼表微环境,提高泪膜稳定性,抑制眼表炎症,可能与其降低泪液中 Th17 相关细胞因子的分泌相关。

关键词:结膜松弛症;肝肾阴虚型;杞精明目汤;Th17;IL-17

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2025.1.06

Effect of Qi Jing Mingmu decoction combined with artificial tears on Th17 related cytokines in tears of conjunctivochalasis with liver - kidney yin deficiency

Sha Yongyi^{1*}, Zhao Yi^{1*}, Tu Shaohua², Kong Xueqing¹, Yi Chenglong³, Tao Nixia¹, Xiang Minhong¹

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No. 82074495); Shanghai Oriental Talent Program Excellence Project (No.2024DFYC); Shanghai Putuo District Central Hospital Craftsman Plan (No.2022-RCJC-06)

¹Department of Ophthalmology; ²Department of Nuclear Medicine; ³Central Laboratory, Putuo Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062, China

* Co-first authors: Sha Yongyi and Zhao Yi

Correspondence to: Xiang Minhong. Department of Ophthalmology, Putuo Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062, China. xiangminhong@sohu.com

Received:2024-04-08 Accepted:2024-11-25

Abstract

• **AIM:** To observe the changes of Th17 related cytokines in tears of conjunctivochalasis (CCH) patients with liver-kidney yin deficiency treated with traditional Chinese medicine Qi Jing Mingmu decoction combined with artificial tears.

• **METHODS:** A total of 56 CCH patients (56 eyes) with liver-kidney yin deficiency of grade II to III were collected and randomly divided into treatment group (treated with Qi Jing Mingmu decoction combined with artificial tears) of 26 cases (26 eyes) and control group (treated with pure artificial tears) of 30 cases (30 eyes). The treatment course was 1 mo, and international ocular surface disease index (OSDI), tear film break-up time (BUT), tear meniscus height (TMh) and conjunctival congestion index of the patients were observed before and after treatment. The patients' tears were collected before and after treatment, and Th17 related cytokines in tears were detected using flow cytometry immunofluorescence luminescence method.

• **RESULTS:** After treatment, the OSDI, BUT and conjunctival congestion index of CCH patients in the treatment group and control group were significantly

improved (all $P < 0.01$). After treatment, the TMH of CCH patients in the treatment group was significantly reduced ($P < 0.01$), while there was no statistically significant difference in TMH of the control group before and after treatment ($P = 0.41$). After treatment, the levels of Th17 related cytokines IL-17A, IL-22, IFN- γ , IL-17F, and IL-1 β in tears of CCH patients in the treatment group were significantly reduced after treatment (all $P < 0.01$), and the changes in the treatment group were more significant (all $P < 0.05$). There was no significant difference in the control group before and after treatment (all $P > 0.05$). After treatment, the levels of IL-6 and TNF- α in the tears of both groups of CCH patients decreased compared to those before treatment (both $P < 0.05$), but the changes in the treatment group were more significant (both $P < 0.01$).

• **CONCLUSION:** Qi Jing Mingmu decoction combined with artificial tears can effectively improve the ocular surface microenvironment, enhance tear film stability, and inhibit ocular surface inflammation in CCH patients with liver-kidney yin deficiency. This may be related to its reduction in the secretion of Th17 related cytokines in tears.

• **KEYWORDS:** conjunctivochalasis; liver - kidney yin deficiency type; Qi Jing Mingmu decoction; Th17; IL-17

Citation: Sha YY, Zhao Y, Tu SH, et al. Effect of Qi Jing Mingmu decoction combined with artificial tears on Th17 related cytokines in tears of conjunctivochalasis with liver-kidney yin deficiency. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)*, 2025,25(1):31-36.

0 引言

结膜松弛症 (conjunctivochalasis, CCH) 是一种由于球结膜变薄、弹性下降, 过度松弛堆积在眼球与下睑缘及内外眦部之间, 引起眼表泪液学异常并伴有眼干、溢泪及异物感等不适症状的眼表疾病^[1]。球结膜的松弛冗余在眼表造成慢性机械摩擦、炎症反应, 进一步加重结膜松弛症状。CCH 属于泪液动力学异常型干眼, 近年来研究表明, 辅助性 T 细胞 (helper T cell, Th 细胞) 相关的眼表免疫反应在干眼的发病中起到至关重要的作用^[2-3]。Th17 是由 Th 细胞分化而来, Th17 可以破坏角膜上皮屏障、促进角膜淋巴管生成, 在干眼等眼表免疫炎症反应中发挥重要作用^[2,4-5]。中医学认为 CCH 属于“白涩症”范畴, CCH 的临床中医证型以肝肾阴虚型 (57.60%) 最常见^[6]。杞精明目汤是临床治疗肝肾阴虚型 CCH 的经验方, 可有效促进泪液分泌、提高泪膜稳定性, 临床疗效确切^[7], 但其具体治疗机制仍待研究。前期研究发现 CCH 患者血液样本中分离 CD4⁺ T 细胞用杞精明目汤处理后, Th17 及相关细胞因子表达降低, 提示杞精明目汤可有效抑制 Th17 的分化^[8], 但缺乏相关的临床研究证据。本研究将以 Th17 及相关细胞因子为切入点, 从临床应用方面探讨杞精明目汤治疗 CCH 的相关机制。

1 对象和方法

1.1 对象 收集 2023-01/12 上海中医药大学附属普陀医院眼科就诊的确诊为肝肾阴虚型的 CCH 患者 56 例 56

眼。按随机数字表法分为两组: (1) 治疗组: 口服杞精明目汤颗粒剂联合人工泪液点眼治疗, 共 26 例 26 眼, 统一选取患者右眼, 其中男 16 例, 女 10 例, 年龄 69.91 ± 5.73 岁, 按 CCH 诊断分级标准^[9]: II 级 16 眼, III 级 10 眼; (2) 对照组: 单纯人工泪液点眼治疗, 共 30 例 30 眼, 统一选取患者右眼, 男 14 例, 女 16 例, 年龄 71.27 ± 6.03 岁, 按 CCH 诊断分级标准^[9]: II 级 20 眼, III 级 10 眼。两组性别、年龄、CCH 分级等一般资料比较, 差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 具有可比性。两组治疗期均为 1 mo。本研究已通过医院伦理委员会的审查批准 (批号: PTEC-A-2023-22-1), 所有参与者均知情同意并签署知情同意书。

1.1.1 纳入标准 (1) 符合 CCH 西医诊断标准, 临床分级为 II-III 级的肝肾阴虚型的 CCH 患者; (2) 泪腺及泪点正常, 无泪点狭小闭塞或缺如, 冲洗泪道通畅, 无引起鼻泪管开口处阻塞的鼻腔病变或异常者, 睑缘无内外翻及倒睫; (3) 无影响泪液学异常的其他眼病及全身性疾病, 无眼部手术史, 3 mo 内未应用影响泪液分泌的药物; (4) 性别不限, 年龄 60-85 岁; (5) 自愿参与本研究, 签署知情同意书。

1.1.2 排除标准 (1) 患有其它眼部疾病, 如泪道阻塞, 结膜、角膜病变, 结膜瘢痕化, 睑缘炎、瞬目异常等蒸发过强型干眼者; (2) 妊娠或哺乳期妇女, 过敏体质者; (3) 患闭角型青光眼或眼压增高以及角膜炎患者; (4) 合并有干燥综合征、类风湿性关节炎; 有心、脑血管、肝、肾及造血系统等严重原发疾病、精神病、全身免疫性疾病等; (5) 有其他影响四诊信息准确性的患者; (6) 对自身症状不能准确描述者; (7) 长期服用精神类药物及精神异常的患者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 对照组患者仅人工泪液点眼治疗; 治疗组患者口服杞精明目汤颗粒剂联合人工泪液点眼治疗, 两组患者的疗程均为 1 mo。中药杞精明目汤方剂组成: 枸杞子 15 g、黄精 20 g、麦冬 20 g、茯苓 10 g、炙甘草 3 g、旱莲草 15 g、川芎 3 g, 颗粒剂配比同草药换算配比。颗粒剂为纯药提取, 包装均为 28 d 用量。杞精明目汤颗粒剂早晚各一次, 饭后开水冲服。人工泪液采用 0.3% 玻璃酸钠滴眼液, 每天 3 次, 每次 1 滴。

1.2.2 眼部一般情况采集 裂隙灯下观察并记录 CCH 分级, 具体分级标准根据 Zhang 等^[9]的 CCH 分级标准分为 I-IV 级, 同时采集患者最佳矫正视力、眼压等数据。

1.2.3 检测眼表特征性参数 (1) CCH 主观症状评估: 所有患者均接受 Schiffman 等^[10]设计的眼表疾病指数 (ocular surface disease index, OSDI) 评分问卷, 根据患者症状出现的频率进行评分。(2) 泪膜破裂时间 (tear film break up time, BUT): 采用荧光素钠眼科检测试纸, 嘱患者眨眼, 裂隙灯钴蓝光下观察, 记录自最后 1 次瞬目后睁眼至角膜出现第 1 个黑斑的时间, 测量 3 次取平均值。(3) 泪河高度 (tear meniscus height, TMH): 使用眼表综合分析仪, 嘱受检者平视前方固视灯光, 在角膜鼻侧、颞侧 2 个位置测量角结膜表面与下睑缘两条光带之间的液平高度, 取 2 个位置的平均值为最终测量结果。(4) 球结膜充血指数: 使用眼表综合分析仪, 嘱受检者平视前方, 对焦后采集图片并保存患者球结膜充血指数结果。

1.2.4 泪液检测 (1)泪液采集:使用内径 0.3 mm 玻璃毛细管在下睑结膜囊泪阜处通过虹吸方法吸取泪液标本,尽量不接触眼表。每只眼收集约 2 μL 泪液,加入 48 mL PBS 稀释液稀释后置于-80 °C 冰箱保存。(2)泪液检测:采用流式免疫荧光发光法检测试剂盒进行检测。

统计学分析:采用统计软件 SPSS25.0 进行数据分析。采用 Shapiro-Wilk 检验对计量资料进行正态性检验,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表达。符合正态分布且方差齐性者组内比较采用配对样本 *t* 检验,组间比较采用两独立样本 *t* 检验。计数资料采用眼数表示,组间比较采用卡方检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 眼表特征性参数比较 治疗组与对照组 CCH 患者治疗前 OSDI、BUT、TMH、球结膜充血指数差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。治疗后 1 mo,两组患者 OSDI、BUT、球结膜充血指数均较治疗前改善,差异有统计学意义(均 $P<0.01$)。其中 BUT 治疗组较对照组在治疗后 1 mo 改善更为明显($P<0.01$)。治疗 1 mo 后,治疗组 TMH 较治疗前显著降低,差异有统计学意义($P<0.01$),而对照组治疗前后差异无统计学意义($P=0.41$),见表 1-4。

2.2 Th17 相关细胞因子比较 治疗组与对照组 CCH 患者治疗前泪液中白细胞介素-17A(interleukin-17A,IL-17A)、IL-17F、IL-6、IL-22、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)、干扰素-γ(interferon-γ,IFN-γ)、IL-1β 差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。治疗后 1 mo,治疗组

CCH 患者泪液中 IL-17A、IL-22、IFN-γ、IL-17F、IL-1β 水平较治疗前明显降低,差异有统计学意义(均 $P<0.01$),且治疗组治疗前后的差值(*d* 值=治疗前-治疗后)变化更为显著(均 $P<0.05$);而对照组治疗前后比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),见表 5-9。治疗后 1 mo,两组 CCH 患者泪液中 IL-6、TNF-α 水平均较治疗前降低,差异有统计学意义(均 $P<0.05$),且治疗组 IL-6、TNF-α 治疗前后差值的变化更为显著(均 $P<0.01$),见表 10、11。

表 2 两组 CCH 患者治疗前后 BUT 比较 ($\bar{x}\pm s,s$)

组别	眼数	治疗前	治疗后 1 mo	<i>t</i>	<i>P</i>
对照组	30	5.28±2.29	7.61±2.43	-10.28	<0.01
治疗组	26	6.84±3.62	11.90±4.44	-9.70	<0.01
<i>t</i>		5.18	15.85		
<i>P</i>		0.06	<0.01		

注:对照组采用单纯人工泪液点眼治疗;治疗组采用口服杞精明目汤颗粒剂联合人工泪液点眼治疗。

表 3 两组 CCH 患者治疗前后 TMH 比较 ($\bar{x}\pm s,mm$)

组别	眼数	治疗前	治疗后 1 mo	<i>t</i>	<i>P</i>
对照组	30	0.83±0.36	0.82±0.36	0.83	0.41
治疗组	26	0.84±0.33	0.67±0.28	9.20	<0.01
<i>t</i>		0.63	1.07		
<i>P</i>		0.95	0.11		

注:对照组采用单纯人工泪液点眼治疗;治疗组采用口服杞精明目汤颗粒剂联合人工泪液点眼治疗。

表 1 两组 CCH 患者治疗前后 OSDI 评分比较 ($\bar{x}\pm s,分$)

组别	眼数	治疗前	治疗后 1 mo	<i>t</i>	<i>P</i>
对照组	30	36.13±17.27	26.94±14.83	6.57	<0.01
治疗组	26	40.91±15.30	23.11±9.68	7.25	<0.01
<i>t</i>		0.13	7.28		
<i>P</i>		0.31	0.30		

注:对照组采用单纯人工泪液点眼治疗;治疗组采用口服杞精明目汤颗粒剂联合人工泪液点眼治疗。

表 4 两组 CCH 患者治疗前后球结膜充血指数比较 $\bar{x}\pm s$

组别	眼数	治疗前	治疗后 1 mo	<i>t</i>	<i>P</i>
对照组	30	2.27±0.56	1.98±0.61	4.68	<0.01
治疗组	26	2.45±0.74	1.85±0.54	4.92	<0.01
<i>t</i>		1.32	0.38		
<i>P</i>		0.32	0.45		

注:对照组采用单纯人工泪液点眼治疗;治疗组采用口服杞精明目汤颗粒剂联合人工泪液点眼治疗。

表 5 两组 CCH 患者治疗前后泪液中 IL-17A 比较 ($\bar{x}\pm s,pg/mL$)

组别	眼数	治疗前	治疗后 1 mo	<i>d</i> 值	<i>t</i>	<i>P</i>
对照组	30	77.33±45.13	74.83±41.10	2.50±9.64	1.40	0.17
治疗组	26	84.92±34.03	49.98±22.41	34.94±30.59	5.82	<0.01
<i>t</i>		2.51	3.68	16.96		
<i>P</i>		0.49	<0.01	<0.01		

注:对照组采用单纯人工泪液点眼治疗;治疗组采用口服杞精明目汤颗粒剂联合人工泪液点眼治疗。*d* 值=治疗前-治疗后。

表 6 两组 CCH 患者治疗前后泪液中 IL-22 比较 ($\bar{x}\pm s,pg/mL$)

组别	眼数	治疗前	治疗后 1 mo	<i>d</i> 值	<i>t</i>	<i>P</i>
对照组	30	114.95±38.87	111.13±39.10	3.82±10.59	1.84	0.08
治疗组	26	105.01±40.96	73.52±32.42	31.49±25.22	6.37	<0.01
<i>t</i>		0.01	1.36	7.57		
<i>P</i>		0.37	<0.01	<0.01		

注:对照组采用单纯人工泪液点眼治疗;治疗组采用口服杞精明目汤颗粒剂联合人工泪液点眼治疗。*d* 值=治疗前-治疗后。

表7 两组 CCH 患者治疗前后泪液中 IFN- γ 比较

($\bar{x}\pm s$, pg/mL)

组别	眼数	治疗前	治疗后 1 mo	<i>d</i> 值	<i>t</i>	<i>P</i>
对照组	30	129.58±45.29	125.32±41.37	4.25±13.85	1.68	0.10
治疗组	26	119.88±50.59	92.71±43.17	27.18±21.12	6.56	<0.01
<i>t</i>		1.62	0.39	5.38		
<i>P</i>		0.45	<0.01	<0.01		

注:对照组采用单纯人工泪液点眼治疗;治疗组采用口服杞精明目汤颗粒剂联合人工泪液点眼治疗。*d* 值=治疗前-治疗后。

表8 两组 CCH 患者治疗前后泪液中 IL-17F 比较

($\bar{x}\pm s$, pg/mL)

组别	眼数	治疗前	治疗后 1 mo	<i>d</i> 值	<i>t</i>	<i>P</i>
对照组	30	70.68±31.49	62.69±25.04	7.99±27.32	1.60	0.12
治疗组	26	79.94±31.94	53.48±15.22	26.46±28.80	4.69	<0.01
<i>t</i>		0.56	6.08	0.37		
<i>P</i>		0.28	0.11	0.02		

注:对照组采用单纯人工泪液点眼治疗;治疗组采用口服杞精明目汤颗粒剂联合人工泪液点眼治疗。*d* 值=治疗前-治疗后。

表9 两组 CCH 患者治疗前后泪液中 IL-1 β 比较

($\bar{x}\pm s$, pg/mL)

组别	眼数	治疗前	治疗后 1 mo	<i>d</i> 值	<i>t</i>	<i>P</i>
对照组	30	93.16±35.38	89.54±28.50	3.62±9.44	1.53	0.15
治疗组	26	93.79±36.80	75.75±32.38	18.04±14.79	6.10	<0.01
<i>t</i>		0.02	0.38	4.22		
<i>P</i>		0.96	0.17	<0.01		

注:对照组采用单纯人工泪液点眼治疗;治疗组采用口服杞精明目汤颗粒剂联合人工泪液点眼治疗。*d* 值=治疗前-治疗后。

表10 两组 CCH 患者治疗前后泪液中 IL-6 比较

($\bar{x}\pm s$, pg/mL)

组别	眼数	治疗前	治疗后 1 mo	<i>d</i> 值	<i>t</i>	<i>P</i>
对照组	30	220.35±103.48	172.09±99.33	48.26±81.95	3.23	<0.01
治疗组	26	279.74±155.06	171.82±117.33	107.92±64.54	8.53	<0.01
<i>t</i>		6.70	1.43	1.14		
<i>P</i>		0.09	0.91	<0.01		

注:对照组采用单纯人工泪液点眼治疗;治疗组采用口服杞精明目汤颗粒剂联合人工泪液点眼治疗。*d* 值=治疗前-治疗后。

表11 两组 CCH 患者治疗前后泪液中 TNF- α 比较

($\bar{x}\pm s$, pg/mL)

组别	眼数	治疗前	治疗后 1 mo	<i>d</i> 值	<i>t</i>	<i>P</i>
对照组	30	125.26±49.50	114.78±47.25	10.47±23.53	2.44	0.02
治疗组	26	132.54±59.76	85.34±45.78	47.21±42.52	5.67	<0.01
<i>t</i>		0.68	0.13	6.21		
<i>P</i>		0.62	0.02	<0.01		

注:对照组采用单纯人工泪液点眼治疗;治疗组采用口服杞精明目汤颗粒剂联合人工泪液点眼治疗。*d* 值=治疗前-治疗后。

3 讨论

CCH 是引起老年人眼部刺激和不适症状的常见原因,但在临床诊治中常常被忽视。CCH 属于泪液动力学异常型干眼,其具体发病机制虽未明确,但可能与球结膜松弛冗余、巩膜的黏附性降低密切相关^[11]。这种结膜冗余导致的眼表慢性机械摩擦会触发结膜上皮和血管内皮的炎症反应^[12-13],炎症反应通过基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)降解细胞外基质,而基质降解导致结膜组织的进一步松弛,形成由结膜冗余、摩擦、炎症和细胞外基质降解组成的恶性循环。近期研究表明 CCH 或与眼表免疫炎症反应密切相关^[14]。轻中度 CCH 患者可使用人工泪液、消炎眼药水或热敷等治疗手段缓解症状;而重度 CCH 患者需手术治疗^[15]。但局部药物治疗有限,

手术治疗有创伤,易复发。因此,安全、有效的治疗措施非常必要。

经验方杞精明目汤临床应用多年,其君药黄精、枸杞、麦冬滋补肝肾,养阴生津,补益先天之精血;臣药茯苓、炙甘草健脾益气,以助气血生化之源;佐药旱莲草凉血清热,补肝肾之阴,配川芎引诸药上行头目,全方可助精血生化,稳定泪膜、促进泪液分泌、改善泪液中的黏蛋白,有效治疗 CCH^[7]。桂炎香等^[16]应用杞精明目汤联合人工泪液治疗肝肾阴虚型干眼可有效改善眼部及全身症状。符之瑄等^[17]发现中药杞精明目汤热敷较单纯热敷或单纯人工泪液治疗更能有效稳定泪膜,降低睑缘高张力。本研究比较两组 CCH 患者 OSDI、BUT、球结膜充血指数均较治疗前明显改善(均 $P<0.01$),其中 BUT 治疗组较对照组改善更明显。

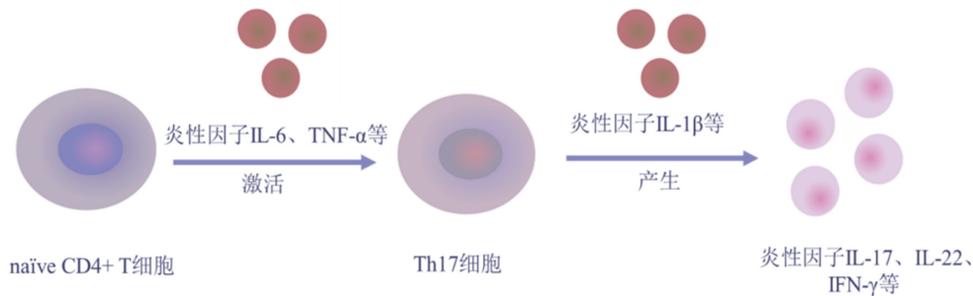


图1 Th17 相关细胞因子参与免疫炎症反应机制示意图。

著($P<0.01$);治疗组 TMH 治疗后显著降低($P<0.01$),而对照组治疗前后无差异($P=0.41$)。由于 CCH 患者的松弛结膜堆积在睑缘挤压泪河,使泪河上移,所测得 TMH 较大;而随着松弛结膜的好转, TMH 随之降低,这与 Pull 等^[18]研究 CCH 与 TMH 关系的观点一致。本研究证实杞精明目汤联合人工泪液治疗 CCH 患者的疗效优于单纯人工泪液治疗,可更有效稳定泪膜、降低泪河高度。

干眼是由免疫反应介导的炎症性疾病^[19],而 Th17 被认为是其发生的主要驱动力^[20]。炎症因子 IL-17A、IL-6、TNF- α 、IFN- γ 、IL-1 β 等在干眼患者泪液中表达升高,IL-17 具有促炎作用,可诱导生成 IL-6,而 IL-6、TNF- α 可促进抗原提呈细胞成熟^[21]。同时,IL-6 可诱导 naïve CD4⁺ T 细胞向 Th17 细胞分化(图 1)。Yang 等^[22]发现干眼小鼠角膜中 IFN- γ 的上调与干眼的发病密切相关,可诱导角膜上皮细胞凋亡,而 IFN- γ 相关基因缺失可改善干眼症状;同时 IFN- γ 加速干眼的结膜杯状细胞的凋亡,破坏眼表的保护屏障^[23]。Alam 等^[24]发现干眼小鼠结膜中 IL-17A、IL-17F 表达显著升高,IL-17 刺激角膜上皮 MMPs 与招募、激活中性粒细胞参与干眼的发病。Tan 等^[25]发现炎症因子 IL-17 和 IL-22 在干眼患者、干燥综合征患者泪液中表达均显著高于健康志愿者。IL-22 是 Th17 表达的促炎细胞因子,当与其他炎症因子(IL-17、TNF- α 等)一起释放时,会增强该炎症因子的作用而致病^[26]。IL-1 β 在干眼模型、干眼患者眼表中表达升高^[27-28],并诱导表达 IL-17A^[29]。

干眼的发生发展与 Th17 介导的免疫炎症反应密切相关,CCH 属于泪液动力学异常型干眼,前期研究发现 CCH 患者血清中 Th17 相关细胞因子 IL-17、IL-22 表达水平较正常对照组明显增高;CCH 患者血液分离的 CD4⁺ T 细胞用杞精明目汤处理后,Th17 细胞分化减少,IL-17、IL-22 及相关信号表达降低,提示杞精明目汤可有效抑制 CCH 患者体内 Th17 分化,抑制炎症通路,从而抑制 CCH 的发展^[8]。本研究通过观察肝肾阴虚型 CCH 患者治疗前后的泪液中 Th17 相关细胞因子的表达,发现治疗后 CCH 治疗组泪液中 IL-17A、IL-22、IFN- γ 、IL-17F、IL-1 β 水平较治疗前明显降低(均 $P<0.01$),且治疗组的变化更为显著(均 $P<0.01$);而对照组治疗前后无差异(均 $P>0.05$)。治疗后两组 CCH 患者泪液中 IL-6、TNF- α 均较治疗前降低(均 $P<0.05$),但治疗组变化更为显著(均 $P<0.01$)。可见,杞精明目汤颗粒剂治疗后,Th17 的上游因子 IL-6、TNF- α 以及下游因子 IL-17A、IL-22、IFN- γ 、IL-17F、IL-1 β 的表

达水平均较治疗前下降,且上游因子较治疗前下降更明显,提示杞精明目汤可有效抑制 CCH 患者眼表的 Th17 信号通路。结合前期研究成果,证实杞精明目汤通过抑制 Th17 相关的炎症细胞因子,减轻患者眼表 Th17 介导的免疫炎症反应,从而稳定泪膜、降低泪河高度、改善 CCH 症状,从而更有效治疗 CCH。Ma 等^[8]采集 CCH 患者血液和结膜组织发现 Th17 细胞及相关细胞因子升高,且 CCH 成纤维细胞经杞精明目汤处理后 Th17 相关细胞因子降低。本研究对治疗前后 CCH 患者的泪液样本分析发现杞精明目汤可有效降低 CCH 患者泪液中 Th17 相关细胞因子的表达,说明杞精明目汤可能通过抑制 Th17 介导的免疫炎症反应以治疗 CCH。但本研究样本量较小、随访周期较短,其具体机制仍有待进一步研究。

安全、有效的替代疗法对于临床治疗 CCH 意义重大,本研究发现杞精明目汤有效缓解 CCH 眼部症状和体征的机制可能与其抑制 Th17 介导的眼表免疫炎症反应密切相关,从而缓解眼表免疫炎症反应,改善眼表微环境稳态,促进泪液分泌,稳定泪膜,减轻充血,降低泪河高度,起到有效治疗 CCH 的作用。

利益冲突声明: 本文不存在利益冲突。

作者贡献声明: 项敏泓、赵怡参与论文选题与修改;沙咏怡、赵怡参与初稿撰写;孔雪晴、陶霓霞协助选题与初稿撰写;沙咏怡、涂少华文献检索,数据分析;涂少华、夷成龙参与选题指导与论文修改。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

- [1] Marmalidou A, Kheirkhah A, Dana R. Conjunctivochalasis: a systematic review. *Surv Ophthalmol*, 2018,63(4):554-564.
- [2] Chen YH, Dana R. Autoimmunity in dry eye disease—An updated review of evidence on effector and memory Th17 cells in disease pathogenicity. *Autoimmun Rev*, 2021,20(11):102933.
- [3] Periman LM, Perez VL, Saban DR, et al. The immunological basis of dry eye disease and current topical treatment options. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2020,36(3):137-146.
- [4] Chauhan SK, Jin YP, Goyal S, et al. A novel pro-lymphangiogenic function for Th17/IL-17. *Blood*, 2011,118(17):4630-4634.
- [5] Fan NW, Dohlman TH, Foulsham W, et al. The role of Th17 immunity in chronic ocular surface disorders. *Ocul Surf*, 2021,19:157-168.
- [6] 文杭. 老年结膜松弛症患者中医证型及证素的相关研究. 上海中医药大学, 2020.

- [7] 周欢明, 项敏泓, 麻凯, 等. 杞精明目汤联合人工泪液对结膜松弛症临床疗效及细胞衰老的影响. 国际眼科杂志, 2020, 20(6): 1079-1082.
- [8] Ma K, Liu J, Sha YY, et al. Qi Jing Mingmu decoction inhibits the p38 signaling pathway in conjunctivochalasis fibroblasts by down-regulation of Th17 cell differentiation. *J Ethnopharmacol*, 2023, 301:115812.
- [9] Zhang XR, Zou HD, Li QS, et al. Comparison study of two diagnostic and grading systems for conjunctivochalasis. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 126(16):3118-3123.
- [10] Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, et al. Reliability and validity of the ocular surface disease index. *Arch Ophthalmol*, 2000, 118(5):615-621.
- [11] Meller D, Tseng SC. Conjunctivochalasis: literature review and possible pathophysiology. *Surv Ophthalmol*, 1998, 43(3):225-232.
- [12] Wang Y, Dogru M, Matsumoto Y, et al. The impact of nasal conjunctivochalasis on tear functions and ocular surface findings. *Am J Ophthalmol*, 2007, 144(6):930-937.
- [13] Ward SK, Wakamatsu TH, Dogru M, et al. The role of oxidative stress and inflammation in conjunctivochalasis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(4):1994-2002.
- [14] Yvon C, Patel B, Malhotra R. Conjunctivochalasis. *Int Ophthalmol Clin*, 2023, 63:209-223.
- [15] Marmalidou A, Palioura S, Dana R, et al. Medical and surgical management of conjunctivochalasis. *Ocul Surf*, 2019, 17(3):393-399.
- [16] 桂炎香, 李青松. 杞精明目汤联合人工泪液治疗肝肾阴虚型干眼的临床研究. *糖尿病之友*, 2023, 3:77-78, 80.
- [17] 符之瑄, 周欢明, 王晗敏, 等. 杞精解痉方热敷治疗肝肾阴虚型下睑张力增高型结膜松弛症的临床观察. *中国中医眼科杂志*, 2021, 31(9):634-638, 642.
- [18] Pult H, Riede-Pult BH. Impact of conjunctival folds on central tear Meniscus height. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(3):1459-1466.
- [19] Foulsham W, Coco G, Amouzegar A, et al. When clarity is crucial: regulating ocular surface immunity. *Trends Immunol*, 2018, 39(4):288-301.
- [20] Lee GR. The balance of Th17 versus Treg cells in autoimmunity. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(3):730.
- [21] Kumar NR, Praveen M, Narasimhan R, et al. Tear biomarkers in dry eye disease: progress in the last decade. *Indian J Ophthalmol*, 2023, 71(4):1190-1202.
- [22] Yang X, Zuo X, Zeng H, et al. IFN- γ facilitates corneal epithelial cell pyroptosis through the JAK2/STAT1 pathway in dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2023, 64(3):34.
- [23] Giovani F, Prijanti Ani R, Heri W. Effect of lutein on ocular goblet cell, IFN- γ , and IL-17 concentration in dry eye-induced mice model. *Cureus*, 2023, 15(7):e42009.
- [24] Alam J, Yazdanpanah G, Ratnapriya R, et al. IL-17 producing lymphocytes cause dry eye and corneal disease with aging in RXR α mutant mouse. *Front Med*, 2022, 9:849990.
- [25] Tan X, Sun S, Liu Y, et al. Analysis of Th17-associated cytokines in tears of patients with dry eye syndrome. *Eye*, 2014, 28(5):608-613.
- [26] Protosaltis NJ, Liang W, Nudleman E, et al. Interleukin-22 promotes tumor angiogenesis. *Angiogenesis*, 2019, 22(2):311-323.
- [27] Nicolle P, Liang H, Reboussin E, et al. Proinflammatory markers, chemokines, and enkephalin in patients suffering from dry eye disease. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(4):1221.
- [28] Ma BK, Zhou YF, Liu RJ, et al. Pigment epithelium-derived factor (PEDF) plays anti-inflammatory roles in the pathogenesis of dry eye disease. *Ocul Surf*, 2021, 20:70-85.
- [29] Wanke F, Tang YL, Gronke K, et al. Expression of IL-17F is associated with non-pathogenic Th17 cells. *J Mol Med*, 2018, 96(8):819-829.