

# 慢性角膜损伤与圆锥角膜发病机制研究进展

万奇, 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: 万奇, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼表疾病与屈光矫正。

通讯作者: 邓应平, 博士, 硕士研究生导师, 主任医师, 研究方向:  
眼表疾病与屈光矫正. dyp558@163.com

收稿日期: 2014-03-05 修回日期: 2014-07-04

## Analysis on pathogenesis of keratoconus with chronic corneal trauma

Qi Wan, 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: 2014-03-05 Accepted: 2014-07-04

### Abstract

• Keratoconus is a progressive, non-inflammatory corneal thinning disorder that produces a unique spectrum of change in the surface curvature of the cornea. The suspected factors associated with the cause of keratoconus include genetic mechanisms, familial associations, allergy, atopy and so on, but environmental factors, such as abnormal rubbing, contact lens wearing and ultraviolet radiation may be easily ignored. Although it is commonly thought that keratoconus is a result of various pathological progress mediated by multiple factors, those chronic trauma could play important roles in the pathological progress. The classic definition of keratoconus is still referred as a non-inflammation disorder with malnutrition of keratectasia, more and more clinical evidences and experimental results that may refute this concept. It may be due to the long-term persistent chronic trauma resulted from eye rubbing, contact lens or ultraviolet radiation. Under this conditions, the increased release of inflammatory mediators and matrix metalloproteinases may accelerate keratocyte apoptosis and enzyme metabolism disorders, with the result of matrix cell lost, tensile strength decreased and keratectasia. Here, for some papers known about the relationship between chronic cornea trauma and keratoconus were reviewed and discussed its possible causal relationship.

• **KEYWORDS:** chronic trauma; inflammation; cornea; keratoconus

**Citation:** Wan Q, Deng YP. Analysis on pathogenesis of

keratoconus with chronic corneal trauma. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2014;14(8):1410-1412

### 摘要

圆锥角膜是一种双眼进展的,非炎症性的角膜基质变薄的疾病,它以角膜锥形扩张及一系列角膜曲率改变为特征。与它发生相关的可疑因素包括遗传机制、家族相关、过敏性疾病及特异性疾病等,但是环境因素比如非正常性揉眼、角膜接触镜的配戴及紫外线的暴露等却往往易被忽视,虽然对于圆锥角膜的发生、发展普遍认为是一种多因素介导的多种病理过程共同作用的结果,但是这些慢性损伤可能在疾病的发生发展中起着关键性作用。即使现在对它的定义仍然是一种非炎症型的角膜扩张性营养不良性病变,但近年来越来越多的临床证据及实验结果表明圆锥角膜的发生是由于角膜表面长期持续存在的慢性损伤,导致角膜上皮细胞炎性因子过度释放及角膜基质金属蛋白酶的过度表达,从而使角膜基质的酶代谢失调和细胞凋亡程序的启动,最终导致角膜基质细胞的丢失,角膜抗张强度下降和角膜锥形扩张。在此,对目前已知的一些关于角膜慢性损伤与圆锥角膜关系的文章进行综述,并对其可能存在的因果关系进行阐述及讨论。

**关键词:**慢性损伤;炎症;角膜;圆锥角膜

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2014.08.11

**引用:**万奇,邓应平.慢性角膜损伤与圆锥角膜发病机制研究进展.国际眼科杂志 2014;14(8):1410-1412

### 0 引言

圆锥角膜被人类认识并记载至今已有 150 多年的历史,但对它的病理机制仍不是很清楚,而人们对它形成机制的解释也不尽相同<sup>[1]</sup>,其中角膜基质内酶代谢紊乱学说及细胞凋亡学说被大多数研究者所认可。而大量研究发现角膜基质细胞内酶代谢功能异常及细胞凋亡程序的启动可能与长期慢性非正常性揉眼、角膜接触镜的长期配戴及紫外线的长期暴露有关<sup>[2-4]</sup>。不幸的是目前并不知道三者中哪个因素在圆锥角膜的发病机制中更加重要,或者有可能是三个因素及更多外界因素参与共同作用的结果。推测可能存在机制是由于长期慢性的揉眼,角膜接触镜的长期配戴,紫外线的长期暴露等一些物理刺激因素造成角膜上皮细胞及基质细胞的持续性机械损伤,引起炎性因子持续释放及其受体的上调,促使 Fas 及 Fas 配体介导的细胞凋亡的启动和导致细胞内酶代谢功能的异常,一旦这些机制被促使或引发,这些病理过程将自己持续发展,最终加速角膜变薄,导致角膜扩张<sup>[2]</sup>。因此,本文将对非正常性揉眼,角膜接触镜的配戴及紫外线这三种因素引起角膜慢性损伤与圆锥角膜的病因学关系方面的研究做一综述。

### 1 非正常性揉眼

正常性揉眼是相对轻柔的眼部摩擦动作,比如在刚清

醒时、睡觉前、视疲劳后或是由于眼痒及受到外界刺激时,偶尔发生的行为。然而,当揉眼这种行为的发生频率太过频繁,力度太过偏重,持续的时间过长或当这种行为演变成一种习惯时,它将变得不正常了<sup>[5]</sup>。在一项关于揉眼的流行病学调查中发现有 80% 的圆锥角膜患者有揉眼习惯而正常对照组只有 58% ( $P < 0.001$ )<sup>[6]</sup>,另外在一项是否用力揉眼的联合纵向评估中,1207 例圆锥角膜患者中有 48% 的承认自己用力揉双眼,2% 的仅仅是用力揉一只眼,46% 的患者否认揉他们的眼睛<sup>[7]</sup>。这些数据都提示圆锥角膜患者的揉眼行为的比例相对于正常人群是有统计学意义增高的。而在一些特殊人群中这种关联显得更加明显和说服力,在一项对患有春季卡他性结膜炎伴有圆锥角膜的患者调查中,发现春季卡他性结膜炎患者的圆锥角膜的发病率是明显高于正常普通人群<sup>[8]</sup>,而对春季卡他性结膜炎患者的连续跟踪调查又发现,其中三分之一的患者的角膜地形图至少存在早期圆锥角膜特征<sup>[9]</sup>。春季卡他性结膜炎是以季节性的剧烈的眼痒为主要特征的,相对正常人群 0.05% ~ 0.25% 的发病率<sup>[10]</sup>,这种高发病率可能与其眼痒特征及非正常性揉眼行为相关。此外,在唐氏综合征的患者中圆锥角膜的发病率据报道是 5.5% ~ 15%<sup>[11]</sup>,至少是普通人群圆锥角膜发病率的 24 ~ 65 倍,但是已经被证实唐氏综合征中圆锥角膜的发病率和 21 染色体并没有遗传学联系,另外有人提出唐氏综合征与圆锥角膜的发生关联主要归因于揉眼的慢性机械性损伤<sup>[11]</sup>。还有在 Lebers 氏综合症中也存在一个类似的损伤机制,确实超过 30% 的 Lebers 患者很可能在儿童期发展为圆锥角膜<sup>[12]</sup>。由此,不难发现不管是与过敏有关的春季卡他性结膜炎还是与遗传有关的唐氏综合症或 Lebers 氏综合症与圆锥角膜的相关性都是通过揉眼损伤机制介导的。这也提示非正常性揉眼是圆锥角膜病因学和发病机制中重要环节,另外在一项关于圆锥角膜潜在危险因素(包括特异性疾病、家族史、揉眼、接触性眼镜的配戴)的病例对照研究中,单因素分析时圆锥角膜与特异性疾病、家族史和揉眼都相关,但多因素分析时,仅仅发现揉眼与圆锥角膜有显著相关性( $OR = 6.31, P = 0.001$ )<sup>[13]</sup>。这也从中暗示特异性疾病、家族史及接触镜与圆锥角膜的相关性是通过揉眼发生的,从而也证明了上述观点的正确性。

然而,非正常性揉眼是如何导致角膜损害的呢?在对大鼠及兔子的揉眼实验中发现,无论是大鼠还是兔子都出现了上睑结膜肥大细胞明显的脱颗粒和中性粒细胞和巨噬细胞的数量显著增加的现象<sup>[14,15]</sup>。虽然在动物身上的揉眼实验并不能说明非正常性揉眼会导致人类的圆锥角膜,但在动物实验中揉眼引起睑结膜释放炎性介质这种情况同样也可能发生在人类身上,而角膜细胞凋亡已经被证实与角膜损伤引起的炎性反应有关<sup>[2]</sup>。这很可能是在非正常性揉眼间隔期间,人角膜缺乏足够的时间去恢复其自身上皮完整性,而这种状态下,在受到下一次揉眼时则更容易受到揉眼所致的机械力损伤,在这种长期的慢性损伤下使上皮细胞过度释放炎性介质及对炎性介质的敏感性提高或者是激活任何下级感受器最终导致细胞凋亡<sup>[10]</sup>。

另外有学者认为严重的揉眼将会引起眼内压的升高,拉伸角膜薄弱区域,改变角膜生物力学结构,最终导致圆锥角膜<sup>[16-18]</sup>。由于揉眼的力量使角膜变平或者凹陷,而没有受力的部分因此变得陡峭,结果可能导致角膜的胶原

纤维弯曲或扭曲。与此同时角膜受到揉眼的压陷力与眼压升高产生的膨胀力的剧烈挤压,可能严重干扰了胶原的正常产生及排布,最终影响角膜的生物力学特性<sup>[19]</sup>。

## 2 角膜接触镜的配戴

当前治疗圆锥角膜的最常用方法是硬性接触镜的配戴和角膜移植,而角膜往往不易获得,所以角膜接触镜的配戴成为角膜移植前最常规的治疗方法<sup>[20]</sup>。然而一旦开始日常配戴角膜接触镜,戴镜所带来的角膜机械损伤将很可能加速圆锥角膜的进程<sup>[2]</sup>。在戴镜之前,非正常性揉眼所致的炎症反应,可能启动或加速了圆锥角膜的进程,而当圆锥角膜的病程持续发展时,就不得不通过配戴角膜硬性接触镜来矫正或控制视力损害,但当配戴接触镜后,戴镜所致的角膜损伤或将接替或补充揉眼所致的伤害,这将使圆锥角膜的病程持续进行<sup>[2,21]</sup>。例如在圆锥角膜患者戴镜前后对比发现,日常配戴角膜接触镜的圆锥角膜患者前部和后部基质中角膜细胞的密度都有所降低<sup>[22]</sup>,同样在不适应的健康受试者中发现,不论是配戴硬性或软性接触镜后,角膜细胞也会降低<sup>[23]</sup>。这可能是当配镜不合适时,瞬目造成接触镜与角膜之间相对活动则会过大,这对角膜造成的摩擦损伤也会越大。这种情况下,接触镜对圆锥角膜的锥顶的摩擦将加速角膜的扩张进程<sup>[24]</sup>。如果在加之经常瞬目或眼睑肌肉痉挛,硬性接触镜将对角膜带来更大的伤害。尤其是长期使用旧镜时,由于划痕和表面沉积物使接触镜的表面变得粗糙,这将加大对角膜的损伤。另外泪液的质和量的缺乏,将减少泪液作为润滑剂的作用,这也将加大瞬目造成接触镜相对运动对角膜的损伤,还有接触镜的劣质材质及低透气性或其他因素都将造成对角膜的摩擦损伤和角膜组织水肿,而脆弱的水肿上皮将对摩擦创伤的耐受性降低,而当戴镜或睡觉时,被损伤的角膜上皮愈合所需氧气将不能充分供给,致使角膜损伤持续存在,愈合缓慢,在正常情况下,接触镜可能略微能够提供氧气的传输,但当因瞬目导致接触镜摩擦所致的创伤及伤口愈合期时,氧气就相对不足,这时摩擦创伤必将会给角膜带来额外的刺激压力。此外,许多圆锥角膜患者当他们醒后戴镜或当睡觉前摘掉镜子,又因刺激感、干涩和发痒等症状进而促进不自觉的揉眼<sup>[25]</sup>。

## 3 紫外线

紫外线已经被认为是圆锥角膜的一个危险因素<sup>[3]</sup>,实验已证实长时间的紫外线暴露会造成角膜缘干细胞的缺损<sup>[25]</sup>。而反复的阈下刺激或单阈值紫外线辐射也会抑制角膜上皮细胞的有丝分裂和核的分离<sup>[4]</sup>。另外,紫外线也能导致 DNA 的损伤从而启动角膜上皮细胞的凋亡程序<sup>[4]</sup>。一般对于大多数人来说,紫外线暴露到达了最大寿命水平时,圆锥角膜将发生在青年时期<sup>[26]</sup>。另外对于那些临床前期的圆锥角膜患者来说,可能有一个对紫外线敏感度增高的过程,例如在对有紫外线辐射暴露的翼状胬肉组研究显示相对健康结膜组对紫外线的反应,病例组有大量的基质金属酶、IL-6 和 IL-8 的表达<sup>[27]</sup>。同样,如果圆锥角膜的角膜上皮细胞对紫外线辐射存在一个过度的正常反应的话,那么紫外线暴露的危险性将会更大<sup>[27]</sup>。再者如果紫外线的暴露增加了角膜对摩擦创伤的敏感性的话,紫外线的损伤将在圆锥角膜的发病机制中显得更加重要了。比如在特异性睑皮炎和轻度睑结膜炎患者的眼泪中发现嗜酸性粒细胞释放的过敏相关物质对角膜上皮细胞存在细胞毒性反应,导致眼表正常屏障功能损伤,这将会

使角膜上皮对摩擦创伤敏感性提高。在季节性或常年性结膜炎对照组中,这些损害并不是那么明显,但是也可能增加了角膜摩擦创伤的敏感性<sup>[28]</sup>。因此,虽然现在还没有足够证据证明紫外线是圆锥角膜发生的一个直接诱因,但是它的存在可能增加了其他角膜慢性损伤的易感性。

总之,不论是慢性非正常性揉眼导致角膜创伤,还是长期角膜接触镜的配戴所致的角膜损伤或者是由于眼表长期在外界紫外线的暴露增加了角膜受伤的易感性,都有可能促发炎症介质的释放和影响角膜细胞的自我愈合功能。然而,这三种角膜慢性损伤将给愈合中的角膜带来额外的压力,此时细胞凋亡及基质胶原纤维的减少或将不可避免。另外,有证据表明角膜慢性损伤导致圆锥角膜的机制中存在遗传倾向及其他可能机制,毕竟还有一大部分圆锥角膜患者否认他们有非正常性揉眼史,角膜接触镜配戴史及紫外线照射的可能性<sup>[3]</sup>。虽然慢性角膜损伤还不能全部解释圆锥角膜的发病原因,但它确实能说明一部分圆锥角膜的发病机制。因此,慢性角膜损伤应该是圆锥角膜发生的一个显著因素<sup>[26]</sup>。

#### 4 展望

现代医学除了对生物、社会和自然因素的研究外,现在越来越关注不良行为对疾病的影响。人类46.7%的疾病均与自身生活习惯、行为方式等密切相关。人类的生活方式和行为因素已超过生物因素、环境因素而成为第一,而在眼科中也存在许多不良行为,这将成为很多眼科疾病的诱发因素。本文通过对非正常性揉眼、不良的角膜接触镜的配戴、紫外线暴露等行为与圆锥角膜发病机制关系的研究,积极的采取行为学干预,更好的预防和阻止圆锥角膜的发生和发展。

#### 参考文献

- 1 Sugar J, Macsai MS. What causes keratoconus? *Cornea* 2012;31(6):716-719
- 2 Wilson SE, Chaurasia SS, Medeiros FW, et al. Apoptosis in the initiation, modulation and termination of the corneal wound healing response. *Exp Eye Res* 2007;85(3):305-311
- 3 McMonnies CW. Abnormal rubbing and keratectasia. *Eye Contact Lens* 2007;33(6 Pt 1):265-271
- 4 Ubels JL, Schotanus MP, Bardolph SL. Inhibition of UV-B induced apoptosis in corneal epithelial cells by potassium channel modulators. *Exp Eye Res* 2010;90(2):216-222
- 5 McMonnies CW. The evidentiary significance of case reports: eye rubbing and keratoconus. *Optom Vis Sci* 2008;85(4):262-269
- 6 Carlson AN. Expanding our understanding of eye rubbing and keratoconus. *Cornea* 2010;29(2):245
- 7 Wagner H, Barr JT, Zadnik K, et al. Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study: methods and findings to date. *Cont Lens Anterior Eye* 2007;30(4):223-232
- 8 Leonardi A, Busca F, Motterle L, et al. Case series of 406 vernal

- keratoconjunctivitis patients: a demographic and epidemiological study. *Acta Ophthalmol Scand* 2006;84(3):406-410
- 9 Totan Y, Hepsen IF, Cekic O, et al. Incidence of keratoconus in subjects with vernal keratoconjunctivitis: A videokeratographic study. *Ophthalmology* 2001;108(4):824-827
- 10 Charles W, McMonnies MSC. Mechanisms of rubbing-related corneal trauma in keratoconus. *Cornea* 2009;28(6):607-615
- 11 Creavin AL, Brown RD. Ophthalmic abnormalities in children with Down syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2009;46(2):76-82
- 12 Kok YO, Tan GF, Loon SC. Review: keratoconus in Asia. *Cornea* 2012;31(5):581-593
- 13 Bawazeer AM, Hodge WG, Lorimer B. Atopy and keratoconus: a multivariate analysis. *Br J Ophthalmol* 2000;84(8):834-836
- 14 Kumagai N, Fukuda K, Fujitsu Y, et al. Role of structural cells of the cornea and conjunctiva in the pathogenesis of vernal keratoconjunctivitis. *Prog Retin Eye Res* 2006;25(2):165-187
- 15 Zhivov A, Stachs O, Kraak R, et al. In vivo confocal microscopy of the ocular surface. *Ocul Surf* 2006;4(2):81-93
- 16 McMonnies CW. The biomechanics of keratoconus and rigid contact lenses. *Eye Contact Lens* 2005;31(2):80-92
- 17 McMonnies CW, Schief WK. Biomechanically coupled curvature transfer in normal and keratoconus corneal collagen. *Eye Contact Lens* 2006;32(1):51-62
- 18 McMonnies CW, Boneham GC. Corneal curvature stability with increased intraocular pressure. *Eye Contact Lens* 2007;33(3):130-137
- 19 Dupps WJ. Biomechanical modeling of corneal ectasia. *J Refract Surg* 2005;21(2):186-190
- 20 Tynismaa H, Sistonen P, Tuupainen S, et al. Keratocyte density in keratoconus. A confocal microscopy study. *Am J Ophthalmol* 2002;134(5):689-695
- 21 Ghosheh FR, Cremona FA, Rapuana CJ, et al. Trends in penetrating keratoplasty in the United states 1980-2005. *Int Ophthalmol* 2008;28(3):147-153
- 22 Kallinikos P, Efon N. On the etiology of keratocyte loss during contact lens wear. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(9):3011-3020
- 23 Kallinikos P, Morgan P, Efron N. Assessment of stromal keratocytes and tear film inflammatory mediators during extend edwear of contact lenses. *Cornea* 2006;25(1):1-10
- 24 Zaidi FH, Bloom PA, Corbett MC. Limbal stem cell deficiency: A clinical chameleon. *Eye* 2003;17(7):837-839
- 25 Coroneo M. Ultraviolet radiation and the anterior eye. *Eye Contact Lens* 2011;37(4):214-224
- 26 Spadea L, Salvatore S, Vingolo EM. Corneal sensitivity in keratoconus: a review of the literature. *Scientific World Journal* 2013;2013:683090
- 27 Dogru M, Okada N, Asano-Kato N. Atopic ocular surface disease: implications on tear function and ocular surface mucins. *Cornea* 2005;24(8 Suppl):S18-S23
- 28 McMonnies CW, Boneham GC. Keratoconus, allergy, itch, eye-rubbing and hand dominance. *Clin Exp Optom* 2003;86(6):376-384