

· 临床研究 ·

干眼患者泪膜破裂形态的临床研究

袁进, 韩雪, 丁婧娟, 薛劲松*

南京医科大学附属眼科医院, 江苏 南京 210029

[摘要] 目的:了解干眼患者泪膜破裂的动态变化。方法:收集2020年10月8日—2021年9月30日在南京医科大学附属眼科医院干眼门诊确诊的107例(107眼)干眼患者,使用Oculus Keratography干眼检查仪拍摄荧光素钠染色下瞬目后的泪膜破裂形态,并对结果进行统计学分析处理。结果:泪膜破裂动态变化模式为片状破裂24例(22.5%),点状破裂35例(32.7%),线样破裂27例(25.2%),不规则破裂17例(15.9%),两种类型以上4例(3.7%)。结论:通过观察干眼患者荧光素钠染色后泪膜动态变化的形态,对诊治干眼等相关疾病有着非常重要的临床意义。

[关键词] 干眼;泪膜;荧光素泪膜破裂模式;泪膜稳定性

[中图分类号] R777.34

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2022)08-1183-07

doi: 10.7655/NYDXBNS20220821

泪膜稳定性是维持眼表湿润的重要因素,当泪膜稳定性丧失或受眼表上皮影响而破裂时即可引发干眼(dry eye)^[1]。临床上常见的干眼检查方式,包括泪河高度(tear meniscus height, TMH)、第一次泪膜破裂时间(non-invasive first tear film break-up time, NIBUTf)、平均泪膜破裂时间(non-invasive average tear film break-up time, NIBUTav)、荧光素泪膜破裂时间(fluorescein breakup time, FBUT)^[2]等,都是通过分析泪膜静态下的参数指标辅助诊断干眼,其中角膜荧光素钠染色检查记录瞬目过程中最后一次完全眨眼和第一次出现角膜干燥斑或泪膜破裂之间的时间间隔,在检查的同时可以观察到荧光素染色后的泪膜破裂模式(fluorescein breakup pattern, FBUP)^[3]。传统检查以时间为参数指标,并未观察到泪膜破裂时的形态、位置、破裂扩大方式等信息,而对FBUP的分析可以揭示泪膜破裂的主要变化,临床上对这方面的研究较少。本研究旨在评估临床上干眼患者中FBUP的特征,对辅助诊断干眼并对于眼治疗起着指导意义。

1 对象和方法

1.1 对象

随机选取2020年10月8日—2021年9月30日

首次在南京医科大学附属眼科医院干眼门诊检查的107例干眼患者(107眼),其中,男35例,女72例。所有患者均被告知研究目的及检查过程中可能出现的不良反应,且签署知情同意书。

诊断标准根据《中国干眼临床诊疗专家共识》^[4]中所规定的标准:①患者出现干燥感、异物感、烧灼感、疲劳感、不适感、视力波动等主观症状之一,泪膜破裂时间(BUT)≤5 s或Schirmer I ≤5 mm/5 min(无表面麻醉)可诊断干眼;②患者出现上述主观症状之一且5 s<BUT≤10 s或5 mm/5 min<Schirmer I ≤10 mm/5 min(无表面麻醉)时,且角膜荧光染色(+)可诊断干眼。纳入标准:①符合干眼诊断标准;②年龄20~70岁;③自愿参加本试验,并签署知情同意书者。排除标准:①非首次就诊,接受过睑板腺按摩、强脉冲激光等物理化学治疗或其他治疗;②存在任何严重的眼表疾病和/或角膜上皮受损;③既往接受眼外伤或非复杂白内障摘除术的手术;④青光眼和葡萄膜炎等眼部疾病;⑤眼睑外翻时导致不可接受的不适的眼睑疾病;⑥研究1年内的任何眼部手术;⑦图像质量不符合诊断标准等。

1.2 方法

1.2.1 OSDI问卷评分

OSDI调查问卷由12个问题组成(0~100分),在同一位医生的讲解下,受检者根据近1个月出现的眼部不适进行作答。正常情况:0~12分;轻度干眼症状:13~22分;中度干眼症状:23~32分;重度干眼

[基金项目] 南京市医学科技发展项目(YKK17273)

*通信作者(Corresponding author),E-mail:25068411@qq.com

症状:33~100分。

1.2.2 检查

Keratograph 5M眼表综合分析仪检查,项目包括:①TMH测量:受试者保持双眼直视前方,使用红外摄像机来拍摄并测量TMH。TMH测试分类如下:>0.2 mm为良好,0.2 mm为正常,<0.2 mm为差。②无创性泪膜破裂时间(NIBUT)^[5]:由K5M通过红外波检测泪膜局部破裂来测量泪液破裂时间。在眨眼2次以重建泪膜后,要求受试者保持睁眼并盯着中央光源。视频记录最长持续25 s,或直到患者下1次眨眼。评分标准:①正常:NIBUTf \geq 10 s, NIBUTav \geq 14 s;②临界:NIBUTf: 6~9 s, NIBUTav: 7~13 s;③干眼:NIBUTf \leq 5 s, NIBUTav \leq 7 s。③睑板腺评分:翻开患者上下眼睑使其充分暴露,在红外光下观察睑板腺缺失情况。无缺失:0分;睑板腺缺失 \leq 1/3:1分;睑板腺缺失 \leq 1/3~2/3:2分;睑板腺缺失 $>$ 2/3:3分。所有检查均有同一名医生在门诊使用5M眼表分析仪对受试者进行眼部分析。

1.2.3 角膜荧光素染色

将荧光素钠眼科检测试纸的一端用玻璃酸钠滴眼液浸湿,在去掉多余滴眼液后,将湿润试纸的尖端接触患者下睑结膜中央区域后嘱受试者平视前方,自然眨眼3次,最后1次瞬目后睁大眼睛平视前方,使用Oculus Keratography眼表综合分析仪将角膜上皮层聚焦至最清晰的点后启动视频拍摄,直至患者再次眨眼。观察角膜表面泪膜形成前后的变化及泪膜破裂的形态,多次拍摄,获取最佳质量的图像。

1.3 统计学方法

采用SPSS 25.0统计软件,服从正态分布的计量

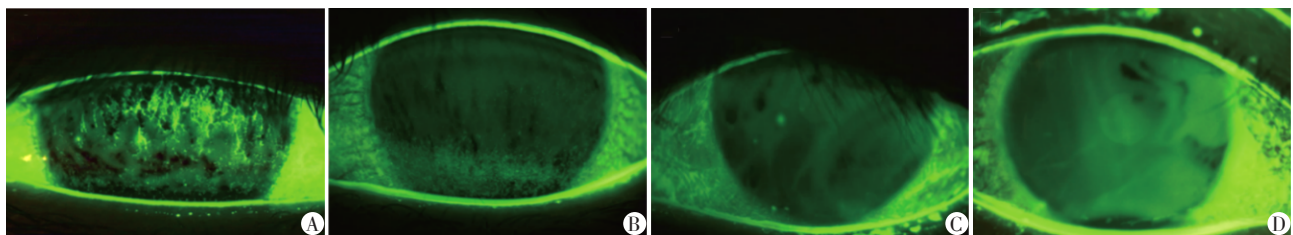
资料描述采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间采用单因素方差分析。不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,组间比较采用Kruskal-Wallis H 检验。计数资料采用频数及百分率(%)表示。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

本组107例干眼患者中,泪膜破裂模式明显异常者主要分为4种:片状破裂($n=24, 22.5\%$),点状破裂($n=35, 32.7\%$),线样破裂($n=27, 25.2\%$)和不规则破裂($n=17, 15.9\%$),多种破裂方式者4例(3.7%),见图1。泪膜的破裂模式以点状破裂和线样破裂为主。破裂区域主要在睑裂区下方,有53例(49.5%),睑裂区中间和上方分别有27例(25.2%)和20例(18.8%),随机部位7例(6.5%)。4组干眼患者K5M眼表综合分析仪检查结果中,各组间TMH、NIBUTf、NIBUTav及睑板腺评分比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$,表1)。其中片状破裂组TMH、NIBUTf、NIBUTav及睑板腺评分均最低,该类患者眼表状况最差;线样破裂组TMH较低,主要与泪液缺乏相关;点状破裂组和不规则破裂组睑板腺评分较低,主要为蒸发过强型干眼患者。

3 讨论

国际干眼协会专家共识中泪膜不稳定性是干眼发生过程中一个非常重要的因素,包括泪膜快速变薄和泪膜破裂,与泪膜高渗透压一起被认为是干眼的核心机制,此外,不良的用眼习惯^[6]和角膜神经结构异常^[7]也会导致干眼。在2017年的DEWS报告显



A:片状破裂;B:点状破裂;C:线样破裂;D:不规则破裂。

图1 通过Oculus Keratography眼表综合分析仪拍摄到的代表性泪膜破裂模式

表1 四组干眼患者K5M眼表综合分析仪检查结果

组别	TMH(mm)	NIBUTf(s)	NIBUTav(s)	睑板腺评(分)
片状破裂组($n=24$)	0.12 ± 0.03	0.95 ± 0.98	2.38 ± 0.79	2(1,3)
点状破裂组($n=35$)	0.23 ± 0.01	8.14 ± 1.23	9.47 ± 2.72	2(1,4)
线状破裂组($n=27$)	0.16 ± 0.04	2.01 ± 1.71	4.91 ± 1.88	2(2,4)
不规则破裂组($n=17$)	0.20 ± 0.03	7.89 ± 1.94	6.47 ± 2.01	2(2,3)
P 值	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.05

示^[1],多数情况下泪膜破裂是由蒸发驱动的,这一动态过程在对角膜进行荧光素钠染色后可以很直观地观察到,而目前的临床诊断标准中缺乏对这一内容的相关研究资料。在泪膜破裂初始状态,泪膜各部分由于蒸发均匀变薄,当泪膜变薄到某一临界值,一些脂质分子开始被泪膜黏蛋白层吸引并向下迁移至角膜上皮表面。当泪液局部完全蒸发时,角膜表面的跨膜黏蛋白层与脂质层直接相贴,泪膜完整性被破坏,形成在裂隙灯下所见的“黑斑”^[8-9],干眼患者常用的诊断参数 BUT 就是测量最后一次眨眼开始至黑斑出现的时间。本研究通过视频录像的形式,记录荧光素染色下泪膜破裂时的形态,分析泪膜3种成分在瞬目后相互之间的形态变化,辅助诊断干眼。

在视频中观察到,瞬目过程中,当上眼睑向下闭合时,泪膜在上眼睑下方被压缩成厚厚的一层。眼睛睁开时,随着上眼睑向上移动,泪膜像一条窄而厚的条带慢慢向上延展直至覆盖在整个角膜表面,在荧光素钠染色下,这一运动过程如同在泪膜/空气界面泛起“涟漪”^[10]。此外,睁眼后泪膜在上下睑缘沉积增厚形成的弯月状条索连接形成环形水黏蛋白圈,该环圈可被看作泪膜的一部分,且随着泪膜成分的变化而变化,其中沉积在下睑缘的这一泪膜厚度在临床上常表述为 TMH,并作为临床上水液缺乏型干眼的重要诊断标准之一。泪膜三层即在这一环形水黏蛋白圈内运动,与其共同参与维持泪膜稳定性。这种解剖结构可以解读瞬目过程中的泪膜破裂的形态,从而在临床上辅助诊断干眼方面起着重要的作用。本研究观察到干眼患者的泪膜荧光素染色视频中泪膜破裂模式主要表现为4种,分别为片状破裂、点状破裂、线样破裂和不规则破裂。

本研究中观察到片状破裂组(图1A)TMH最低,这类患者在睁眼时,由于在下眼睑堆积的水样性泪液严重缺乏,眼睑内表面与角膜表面之间的摩擦力增大,上眼睑向上运动时,由于缺乏厚且连续的水液层,泪膜脂质层失去了水液层的润滑作用,无法完成在水黏蛋白圈内的均匀弥散^[9-10],导致水样性泪液的新分布也出现异常,进而荧光素在角膜表面几乎瞬间塌陷,角膜中、下部表面即有大面积黑色片状干燥斑出现,且大部分患者伴有角膜点状染色。睁眼后,未观察到荧光素染色的水性泪液向上移动,或隐约可见向上移动,FBUT接近0s。再次瞬目后也同样未见泪膜运动,表现为一种相对稳

定的图像。此外,由于泪液中水液层严重缺乏,分泌黏蛋白不能溶解^[8,13],环形水黏蛋白圈及泪膜中的蛋白析出,在角膜表面可见黏液斑块和条索。

点状破裂(图1B)发生在睁眼瞬间角膜表面可立即出现黑斑,表示为FBUT为0s,短FUBT是这类患者的主要特征,此类患者的泪膜脂质层和水液层往往未发现异常。本研究观察到,随着上睑向上抬起,一旦上睑缘牵引脂质层开始扩散并将水液层向上拖曳,泪膜表面的荧光素染液受上睑向上带动,浓度由下至上逐渐下降,由于荧光厚度大致与泪膜平坦度的平方根成正比^[14],黏蛋白受损处的荧光素变薄,脂质层会直接贴合到角膜上皮表面,使其不易润湿,因而脂质层无法覆盖角膜而直接塌陷,角膜表面即瞬间出现至少一个没有被荧光素染色的点状干燥斑^[11,15]。这些点状干燥斑大小不一,常出现在角膜相对上方的区域,此处由于重力作用,泪液在水黏蛋白圈内沉积量少,泪膜更薄,因此更容易发生破裂。在泪膜完全建立即荧光素染色的水性泪液停止向上运动之前,这些类圆形干燥斑也不会消失,破裂后也没有发生扩张,并且每次眨眼后,点状破裂的位置也会发生变化,面积大小不一。出现这种不连续的角膜干燥区域,本文认为可能的原因是跨膜黏蛋白的缺陷或损害导致的局部角膜润湿性下降^[16-18]。研究表明,角膜表面的润湿性由膜相关黏蛋白(尤其是最长的黏蛋白)支持^[19],正常人的泪膜黏蛋白层包含至少4种主要黏蛋白和1500多种不同的蛋白质与肽^[20-22],这也是构成泪膜的重要成分,面积非常小、轻度不可湿润的角膜部位即可出现点状破裂。

线样破裂(图1C)发生在泪膜脂质层扩散完成之前(FBUT 2~3s),当泪膜脂质层在水黏蛋白圈内开始扩散时,其对下方水性泪液向上的拉力协同下眼睑处的水黏蛋白圈对水性泪液的虹吸效应,使泪膜形成表面张力,从而从泪膜半月板旁的泪膜中吸出泪液,角膜下方的水样泪液厚度暂时降低,垂直于睑缘的线状干燥斑出现。线样破裂患者泪膜破裂时间通常较短,随着睁眼时间的延长,破裂区域内荧光素钠强度随时间而下降,直到荧光素钠向上运动停止,且竖形线条数量逐渐变多,面积逐渐变大或融合成片。这种效应在水性泪液轻中度缺乏的患者中可能变得非常显著,TMH降低,下睑缘部分的水黏蛋白圈弯月面半径减小,根据泪液缺乏的程度不同,出现的时间长短和面积大小会发生变化。此外,角膜上皮出现轻至中度的损伤,如角膜

下部的浅表点状角膜病变,角膜上皮细胞脱落,可导致角膜低分化的深层细胞裸露,该细胞由于缺乏糖蛋白、微绒毛和微皱褶等网络结构,其稳定性也会受到泪膜脂质层变化的影响^[12],出现角膜下方的线样破裂。

不规则破裂(图1D)发生在泪膜完全建立前,荧光素钠向上移动过程中并未出现黑斑,当荧光素染液停止运动及泪膜完全建立后,在眼睛保持睁开的状态下,随着泪液的蒸发,干燥斑才开始出现,且干燥斑的形状常不规则,持续时间和出现的区域也随每一次瞬目后均不尽相同。由于泪液蒸发需要更长的时间才能使泪膜丧失稳定性^[23],在该模式中观察到的FBUT与睑脂层的厚度相关。不规则破裂常见于睑板腺功能障碍患者,这些患者常发生睑脂的厚度下降,泪液蒸发过快,或者因为不完全瞬目,即上下眼睑未能完全接触,睑缘对睑板腺的挤压力不够,导致睑脂排出不充分或者堵塞睑板腺口,上下睑缘贮存的眼脂无法补充至泪膜,泪膜蒸发加强,影响泪膜的稳定性及其在眨眼期内的分布^[24],沉积在下睑缘的水黏蛋白圈增厚,使荧光素钠在角膜下方可留下一条可见的线或凹槽^[25]。

综上所述,通过动态视频观察到的干眼患者的泪膜破裂的形态,可以有效的从解剖、生理及病理角度解释泪膜稳定性的失衡。目前临床上眼表解剖结构异常、静态检查结果是干眼诊断重要的手段,而既往研究中对泪膜破裂这一动态过程的观察较少,本研究首次详细描述了干眼患者在瞬目过程中泪膜破裂的动态变化,包括上下眼睑运动、睑缘黏蛋白圈、脂质层、泪液层之间的相互关系的平衡如何被打破,为目前临床上不同类型干眼的诊治提出了新的方法,通过结合目前临床上常见的干眼检查指标可以为临床医生对于干眼诊断及分型提供更多的依据,弥补目前干眼诊断手段上的不足。动态的观察泪膜各层变化可以对各种临床治疗方案的效果进行直观评价,极少数干眼患者睑裂区会出现2种及2种以上破裂形状,破裂的类型和出现的区域也不确定,进一步的机制有待深入研究。

[参考文献]

- [1] CRAIG J P, NICHOLS K K, NICHOLS J J, et al. TFOS DEWS II definition and classification report [J]. *Ocul Surf*, 2017, 15(3): 276-283
- [2] WU M F, GAO H, ZHAO L J, et al. Real dynamic assessment of tear film optical quality for monitoring and early prevention of dry eye [J]. *Medicine*, 2020, 99(31): e21494
- [3] YOKOI N, GEORGIEV G A. Tear-film-oriented diagnosis for dry eye [J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2019, 63(2): 127-136
- [4] WOLFFSOHN J S, ARITA R, CHALMERS R, et al. TFOS DEWS II diagnostic methodology report [J]. *Ocul Surf*, 2017, 15(3): 539-574
- [5] BHANDARI M, SHEAU Y B. 马来、中国、印度和尼日利亚四个不同国家人群的泪膜测量分析 [J]. *国际眼科杂志*, 2020, 20(4): 589-593
- [6] 陈娟, 梅芳, 陈志钧. 儿童泪膜破裂时间与瞬目异常的临床研究 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2019, 39(12): 1816-1819
- [7] 汪美兔, 黄瑾, 马君鑫, 等. 系统性红斑狼疮患者角膜神经纤维和干眼临床研究 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2020, 40(8): 1222-1225
- [8] HWANG H, JEON H J, YOW K C, et al. Image-based quantitative analysis of tear film lipid layer thickness for meibomian gland evaluation [J]. *Biomed Eng Online*, 2017, 16(1): 135
- [9] BRON A J, PAIVA C, CHAUHAN S K, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report [J]. *Ocular Surface*, 2017, 15(3): 438
- [10] YE F, JIANG F, LU Y, et al. Objective optical assessment of tear-film quality dynamics in patients with meibomian gland dysfunction and aqueous-deficient dry eye optical quality changes in different dry eye subtypes [J]. *Indian J Ophthalmol*, 2019, 67(5): 599-603
- [11] YOKOI N, GEORGIEV G A. Tear film-oriented diagnosis and tear film-oriented therapy for dry eye based on tear film dynamics [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(14): DES13-DES22
- [12] GEORGIEV G A, EFTIMOV P, YOKOI N. Contribution of mucins towards the physical properties of the tear film: a modern update [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(24): 6132
- [13] CHAN T, CHOW S, WAN K, et al. Update on the association between dry eye disease and meibomian gland dysfunction [J]. *Hong Kong Med J*, 2019, 25(1): 38-47
- [14] KING-SMITH P E, RAMAMOORTHY P, BRAUN R J, et al. Tear film images and breakup analyzed using fluorescent quenching [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(9): 6003-6011
- [15] YOKOI N, BRON A J, GEORGIEV G A. The precorneal tear film as a fluid shell: the effect of blinking and saccades on tear film distribution and dynamics [J]. *Ocul Surf*, 2014, 12(4): 252-266
- [16] BAUDOIN C, ROLANDO M, BENITEZ DEL CASTILLO J M, et al. Reconsidering the central role of mucins in dry eye and ocular surface diseases [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2019, 71: 68-87

- [17] RABIAH N I, SCALES C W, FULLER G G. The influence of protein deposition on contact lens tear film stability[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2019, 180:229-236
- [18] PEREZ V L, STERN M E, PFLUGFELDER S C. Inflammatory basis for dry eye disease flares [J]. *Experimental Eye Research*, 2020, 201: 108294
- [19] GEORGIEV G A, EFTIMOV P, YOKOI N. Contribution of mucins towards the physical properties of the tear film: a modern update[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(24):6132
- [20] 祁俏然,沈光林,马晓萍.眼表黏蛋白的研究进展及其与干眼的相关性[J]. *国际眼科杂志*, 2016, 16(004): 681-685
- [21] 洪晶.密切关注眼表黏蛋白研究及其在干眼诊疗中的意义[J]. *中华实验眼科杂志*, 2020, 38(11):910-915
- [22] DEMOUVEAUX B, GOUYER V, GOTTRAND F, et al. Gel-forming mucin interactome drives mucus viscoelasticity[J]. *Adv Colloid Interface Sci*, 2018, 252:69-82
- [23] KAISERMAN I, RABINA G, MIMOUNI M, et al. The effect of therapeutic meibomian glands expression on evaporative dry eye: a prospective randomized controlled trial [J]. *Curr Eye Res*, 2021, 46:195-201
- [24] SU Y D, LIANG Q F, SU G, et al. Spontaneous eye blink patterns in dry eye: clinical correlations [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59:5149-5156
- [25] KATO H, YOKOI N, WATANABE A, et al. Relationship between ocular surface epithelial damage, tear abnormalities, and blink in patients with dry eye [J]. *Cornea*, 2019, 38(3):318-324
- [收稿日期] 2022-04-19
(本文编辑:唐震)

(上接第 1158 页)

- [7] CAMPOS J H, KERNSTINE K H. A comparison of a left-sided Broncho-Cath with the torque control blocker univent and the wire-guided blocker [J]. *Anesth Analg*, 2003, 96(1):283-289
- [8] 宋田皓,王丽君,李彭依,等.不同水平呼气末正压通气联合60%吸入氧浓度对单肺通气患者氧合及术后肺部并发症的影响[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2021, 41(4):528-539
- [9] 李珊珊,汪亚宏,王忠慧.支气管封堵器与双腔支气管导管在食管癌根治术中的应用比较[J]. *重庆医学*, 2018, 47(18):2495-2497
- [10] MOREAULT O, COUTURE E J, PROVENCHER S, et al. Double-lumen endotracheal tubes and bronchial blockers exhibit similar lung collapse physiology during lung isolation [J]. *Can J Anaesth*, 2021, 68(6):791-800
- [11] ZHENG M L, SHAN S Q, NIU Z Q, et al. Comparison of bronchial blockers and double lumen endobronchial tubes for thoracoscopic and laparoscopic three incision esophagectomy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 55: 12-14
- [12] 李婕,朱金源,刘勤富,等.肺部超声在VAP诊断与病情评估中的应用价值研究[J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33(6):702-707
- [13] KARADEMIR D, YLMAZ S, ZTURAN B U, et al. Performance of bedside lung ultrasound in emergency (BLUE) protocol in the diagnosis of pneumonia [J]. *Notf Rett Med*, 2021, 24(1):9-14
- [14] WANG R, QI B, ZHANG X, et al. Prophetic values of lung ultrasound score on post-extubation distress in patients with acute respiratory distress syndrome [J]. *Eur J Med Res*, 2022, 27(1):27-35
- [15] 吕珊,郭晓夏,等.肺部超声指导危重症患者肺部病变诊疗的效果评价[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2021, 28(3):324-328
- [16] LICHTENSTEIN D A. Current misconceptions in lung ultrasound: a short guide for experts [J]. *Chest*, 2019, 156(1):21-25
- [17] LICHTENSTEIN D. Novel approaches to ultrasonography of the lung and pleural space: where are we now? [J]. *Breathe(Sheff)*, 2017, 13(2):100-111
- [18] 吕瑞兆,景桂霞,王珊,等.动态超声成像技术在中度肥胖患者气管内插管中的应用[J]. *临床麻醉学杂志*, 2016, 42(1):42-45
- [收稿日期] 2022-03-27
(本文编辑:唐震)