

· 临床研究 ·

# 系统性红斑狼疮患者角膜神经纤维和干眼临床研究

汪美奂, 黄瑾, 马君鑫, 徐思琪, 沈敏宁, 陈兴国, 苏定雷, 顾冰洁, 王小琴, 杨磊磊, 任启洁, 王林农\*

南京医科大学附属南京医院眼科, 江苏 南京 210006

**[摘要]** 目的: 观察系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)患者角膜神经纤维的表现, 探讨SLE患者干眼和神经纤维病变的关系。方法: 应用HRT3-CM角膜共聚焦显微镜检查比较30例(52只眼)SLE患者和33例(49只眼)健康对照者的角膜神经纤维密度(corneal nerve fiber density, CNFD)、角膜神经纤维分支密度(corneal nerve branch density, CNBD)、角膜神经纤维长度(corneal nerve fiber length, CNFL)和角膜神经纤维迂曲度(corneal nerve fiber tortuosity, CNFT), 分析SLE患者干眼临床综合评分与系统性红斑狼疮疾病活动度(SLEDAI)评分的相关性。结果: SLE无干眼组、SLE干眼组、健康无干眼组和健康干眼组CNBD的差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), SLE干眼组的CNBD明显小于健康干眼组和健康无干眼组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); CNFL、CNFD、CNFT的差异在4组间均无统计学意义( $P$ 均 $> 0.05$ ); SLE干眼组的SLEDAI评分与干眼临床综合评分的Pearson相关分析呈正相关( $r=0.51, P=0.004$ ), SLE干眼组的病程与干眼临床综合评分无相关性( $r=0.34, P=0.069$ ); SLE干眼组的角膜神经纤维参数与干眼临床综合评分均无相关性( $P$ 均 $> 0.05$ )。结论: SLE发生干眼时, 角膜神经结构异常可能为干眼的内在原因之一, 角膜共聚焦显微镜可用于检查SLE角膜神经的病变情况; SLE病情严重程度与干眼严重程度呈正相关。

**[关键词]** 系统性红斑狼疮; 神经纤维; 角膜共聚焦显微镜**[中图分类号]** R772.2**[文献标志码]** A**[文章编号]** 1007-4368(2020)08-1222-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20200827

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种慢性自身免疫性疾病<sup>[1]</sup>, 主要病理改变是炎症反应和血管异常, 约30%的SLE患者合并继发性干燥综合征<sup>[2]</sup>。角膜共聚焦显微镜(corneal confocal microscope, CCM)可以通过连续扫描获取活体角膜各层组织和细胞的清晰图像, 是临床上探讨疾病病理机制的重要研究手段之一。本研究观察SLE患者干眼的发病情况, 应用CCM观察角膜神经纤维的变化, 进而探讨SLE患者干眼和神经纤维病变的关系。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

收集2018年9月—2019年3月南京医科大学附属南京医院住院及门诊确诊为SLE的患者30例共52只眼, 其中男5例(9眼), 女25例(43眼), 年龄(47.7±13.0)岁(23~75岁), SLE病程5 d~20年, 平均

(4.9±6.4)年。SLE患者纳入标准: ①符合SLE国际临床协作组2012年修订的SLE分类标准<sup>[3]</sup>; ②不合并其他系统性疾病。正常对照组33例(49眼), 其中男10例(13眼), 女23例(36眼), 年龄(49.8±16.9)岁(18~76岁)。根据中华医学会眼科学分会角膜病学组的《干眼临床诊疗专家共识(2013年)》<sup>[4]</sup>诊断干眼, 分为4组: SLE无干眼组, 14例27眼, 平均年龄(46.2±17.5)岁; SLE干眼组, 16例25眼, 平均年龄(51.9±9.6)岁; 健康无干眼组, 21例29眼, 平均年龄(42.9±15.0)岁; 健康干眼组, 12例20眼, 平均年龄(56.2±14.1)岁。排除标准: ①既往有淋巴瘤、艾滋病、结节病或糖尿病史; ②既往有隐形眼镜、角膜接触镜佩戴史; ③既往有眼部外伤、眼部激光治疗及手术史, 有角膜或其他眼内外疾病史; ④既往服用过影响角膜代谢的药物; ⑤裂隙灯检查显示角膜组织不透明, 角膜组织异常。4组患者性别和年龄差异均无统计学意义, 具可比性。本研究经本院伦理委员会审核批准。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 干眼相关检查

主观症状、泪液分泌试验 I (schirmer test I ,

**[基金项目]** 南京市医学科技发展重点项目(ZKX17023); 南京医科大学科技发展基金(2017NJMU125)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: linnongwang@aliyun.com

SIT I)、泪膜破裂时间(break up time, BUT)、角膜荧光素染色(fluorescein staining, FL),根据干眼临床综合评分标准进行评分(表1)。SLE患者的病情评分根据系统性红斑狼疮疾病活动度(SLEDAI)评分确

定病情分值。

### 1.2.2 主要仪器

角膜共聚焦显微镜(HRT3-CM CCM,海德堡公司,德国),采用半导体共聚焦激光扫描成像技术,可

表1 干眼临床综合评分标准

症状体征	0分	1分	2分	3分
干涩感	无干涩感	轻微,不明显	较明显,可忍受	明显,不可忍受
畏光	无畏光	强光畏光	自然光畏光	暗光下即畏光
异物感	无症状	轻度异物感	较明显异物感	明显异物感
烧灼感	无烧灼感	偶有,不明显	较明显并有感觉不适	明显,持续存在
结膜充血	无充血	轻度充血	中度充血	重度充血
SIT I	10 mm 以上	8~9 mm	6~7 mm	≤5 mm
BUT	10 s 以上	8~9 s	6~7 s	≤5 s
FL	≤1点着染	2点~10点着染	>10点着染或仅有少许融合	弥漫点状着色并有明显融合

探测聚焦平面反射的激光,焦点以外的反射光或散射光被遮挡滤除而不能被检测到,确保获得清晰的角膜图像。

### 1.2.3 CCM 的检查方法

用0.4%盐酸奥布卡眼液表面麻醉3次,滴0.2%唯地息凝胶1滴,将受检者的下颌与前额固定,调整操纵台使受检者眼表与显微镜探头垂直。受检者目视正前方,使物镜与受检者角膜距离为5~10 mm,同时使激光光束位于被检者角膜中央锥顶处,移动物镜与角膜中央轻微接触。预设其接触焦平面深度为0 μm。转动焦平面调节环,增加观察深度,依次观察角膜的各层结构直到内皮层,同时采集各层图像;嘱患者稍稍离开操纵台,采集1个空白图像,嘱患者重回操纵台,稍向正左方注视,移动物镜与角膜正右侧轻微接触,增加观察深度,依次观察角膜的各层结构直到内皮层,同时采集各层图像;以此类推,再分别观察角膜的正左方、正上方、正下方,一共5个方位。每次扫描可获得大小为384 μm×384 μm的二维图像。

### 1.2.4 观察指标

每位观察对象测量角膜中央和上下鼻颞5个方位,确保每位受试者在正中位置上至少有3张清晰的图像,其他4个方位的每个方位同样采集3张清晰的图像,用图像处理软件Image J v1.8.0进行分析。计算如下4个参数:①角膜神经纤维密度(corneal nerve fiber density, CNFD):每平方毫米内角膜神经总支数;②角膜神经纤维分支密度(corneal nerve branch density, CNBD):每平方毫米内主干角膜神经发出分支神经的数目;③角膜神经纤维长度

(corneal nerve fiber length, CNFL):每平方毫米内所有角膜神经纤维长度之和;④角膜神经纤维迂曲度(corneal nerve fiber tortuosity, CNFT):主要角膜神经纤维的曲折程度。每个方位获取3张图,每个参数15个数值取平均数。

### 1.3 统计学方法

应用R3.5.3软件进行统计学分析。计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组基线数据之间采用独立样本t检验,两独立样本的相关性分析采用Pearson相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 角膜神经纤维参数比较

SLE组(SLE无干眼组和SLE干眼组)和对照组(健康无干眼组和健康干眼组)的年龄、性别、干眼各个评估指标以及干眼患病率的差异均无统计学意义( $P$ 均>0.05)。SLE无干眼组、SLE干眼组、健康无干眼组和健康干眼组年龄、性别差异无统计学意义;4个组CNBD的差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),且SLE干眼组的CNBD明显小于健康干眼组和健康无干眼组( $P < 0.05$ ),CNFL、CNFD、CNFT的差异在组间均无统计学意义( $P$ 均>0.05,表2)。

### 2.2 相关分析

SLE干眼组的SLEDAI评分与干眼临床综合评分的Pearson相关分析呈正相关( $r=0.51, P=0.004$ ),而SLE干眼组的病程同干眼临床综合评分无相关性( $r=0.34, P=0.069$ );SLE干眼组的角膜神经纤维参数同干眼临床综合评分均无相关性(均为 $P > 0.05$ ,图1)。

表2 SLE无干眼组、SLE干眼组、健康无干眼组和健康干眼组的神经纤维参数比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

分组	CNFL(mm/mm <sup>2</sup> )	CNFD(支/mm <sup>2</sup> )	CNBD(支/mm <sup>2</sup> )	CNFT
SLE干眼组(n=16)	18.7 ± 3.8	20.4 ± 2.8	40.2 ± 12.5 <sup>#</sup>	1.0 ± 0.4
SLE无干眼组(n=14)	18.9 ± 3.4	24.0 ± 3.7	49.8 ± 18.0	1.0 ± 0.3
健康干眼组(n=12)	20.9 ± 2.9	22.8 ± 4.8	59.2 ± 10.8	0.9 ± 0.4
健康无干眼组(n=21)	20.4 ± 3.5	22.0 ± 3.7	59.0 ± 17.4	0.8 ± 0.3
F值	1.469	2.390	5.616	0.581
P值	0.232	0.078	0.002	0.630

与健康干眼组相比,  $^{\#}P < 0.05$ ; 和健康无干眼组相比,  $^{\#}P < 0.05$ 。

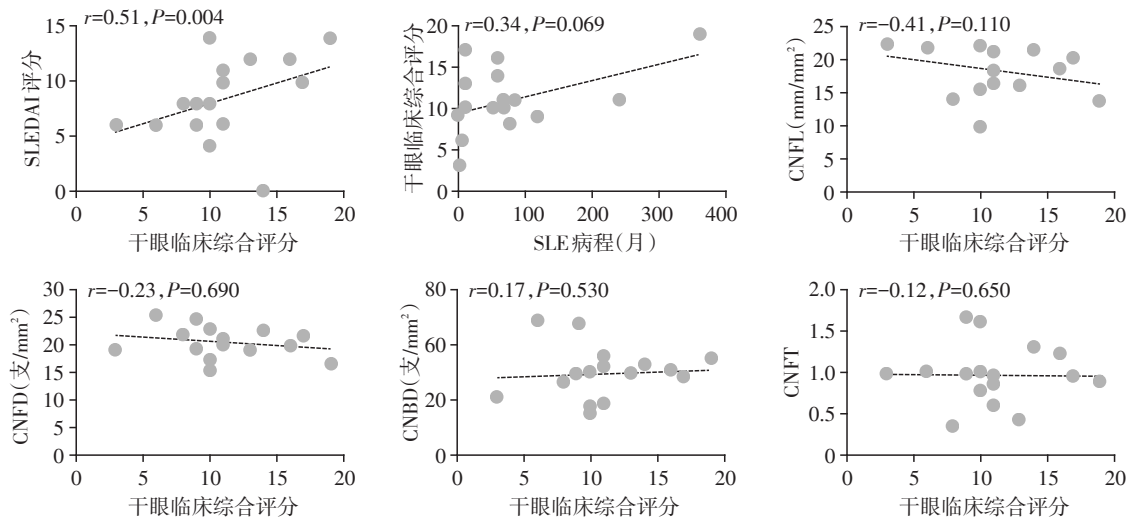


图1 SLE干眼组干眼严重程度与SLEDAI评分、病程和角膜神经纤维参数的相关分析

### 3 讨论

从干眼的发病机制来说,泪膜破坏、泪腺功能障碍、睑板腺功能障碍、黏蛋白表达异常、性激素失调、角膜神经调节异常等构成了干眼发病的内在原因。其中,在角膜神经调节机制中,角膜、泪腺及睑板腺的神经支配参与调节泪腺分泌和眼表泪膜的分布,神经传导通路中任一环节障碍均能引起干眼病的发生。感觉神经的形态、敏感性和数量与角膜上皮细胞增殖有关,感觉神经的损坏会诱发干眼病<sup>[5]</sup>。另一方面,SLE作为一种全身性的免疫介导性疾病,在物理、化学刺激及病毒等作用下,泪腺中一些T淋巴细胞或B淋巴细胞浸润眼部组织,机体某些组织细胞的抗原性改变,产生多种自身抗体,抗体与核抗原相结合的免疫复合物沉积于眼部组织,导致角膜营养不良、细胞脱落以及淋巴细胞渗出浸润泪腺,导致泪液分泌减少,从而导致干眼发生<sup>[6-7]</sup>。

迄今为止,角膜共聚焦显微镜已用于研究多种系统性疾病的角膜神经纤维病变,如糖尿病微血管病变<sup>[8-9]</sup>、干燥综合征<sup>[10]</sup>、多发性硬化<sup>[11]</sup>、甲状腺相关性眼病<sup>[12]</sup>、纤维肌痛<sup>[13-15]</sup>、慢性偏头痛<sup>[16]</sup>、帕金

森病<sup>[17-19]</sup>等。这些疾病均涉及周围神经病变,导致末梢神经麻痹,反射性引起泪液分泌不足,可引起干眼症状,共性改变是角膜神经数量、密度显著减小。因此,角膜神经纤维可以作为上述多种系统性疾病的一个敏感指示剂。2015年,Resch等<sup>[2]</sup>发现SLE患者干眼的相关指标明显改变,角膜中央朗格汉斯细胞计数明显增加,SLE不但改变角膜朗格汉斯细胞密度,而且改变细胞形态学、角膜内稳态,可能导致干眼发生。2018年,吴艳等<sup>[20]</sup>发现SLE会引起患者泪液量和泪膜稳定性的下降,并对角膜上皮厚度和视觉质量造成影响,这可能与SLE改变了眼表泪液和角膜组织结构,对视觉成像造成影响有关。既往关于SLE的研究结论同SLE发生干眼的机制相符,然而尚未发现SLE患者角膜神经纤维的明显变化。

本研究中,同健康干眼组和健康无干眼组相比,SLE干眼组的CNBD明显减小,SLE干眼组的SLEDAI评分与干眼临床综合评分呈正相关。上述结果表明,SLE干眼患者出现了角膜神经纤维病变,这与上述关于多种系统性疾病的研究结果一致,即SLE合并干眼患者的角膜神经数量显著减小。因此

我们可以推断,在SLE合并干眼的患者中,角膜神经结构异常可能构成了干眼的内在原因之一。

最后必须认识到,第一,我们所选取的研究对象仅为具有轻中度活动性的SLE患者,对于重度活动性患者的眼表仍需进一步研究;第二,获得数据的时间维度不够长。在研究群体中随着时间的推移获得更长的随访结果可能更有价值,有利于了解疾病的进展情况;第三,研究群体的数量不够大,不具有大样本的说服力;第四,角膜共聚焦显微镜只能发现角膜神经丛的病变与疾病的相关性,疾病的发病机制需要进一步深入研究。

综上所述,SLE发生干眼时,角膜神经结构异常可能为干眼的内在原因之一,角膜共聚焦显微镜可用于反映SLE角膜神经的病变情况;SLE病情越严重,干眼严重程度越大。

#### [参考文献]

- [1] 徐安琪,杨晓帆,王慧娟,等. 系统性红斑狼疮患者外周血T细胞CTLA-4表达及其临床意义[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2017, 37(1): 62-68
- [2] RESCH M D, MARSOVSZKY L, NÉMETH J, et al. Dry eye and corneal langerhans cells in systemic lupus erythematosus[J]. J Ophthalmol, 2015, 2015: 543835
- [3] 石连杰,李春,朱佳鑫,等. 系统性红斑狼疮最新分类标准诞生[J]. 中华风湿病学杂志, 2012, 16(10): 713-714
- [4] 中华医学会眼科学分会角膜病学组. 干眼临床诊疗专家共识(2013年)[J]. 中华眼科杂志, 2013, 49(1): 73-75
- [5] 孙子雯,崔洪玮,孙喜灵,等. 干眼病的病因、发病机制及治疗进展[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2019, 33(2): 159-166
- [6] 董玉梅. 系统性红斑狼疮的诊断标准及治疗研究进展[J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(44): 8711-8712
- [7] 赵春宁,吴红,张晓宇,等. 系统性红斑狼疮患者眼表状态的临床特点[J]. 中国医学创新, 2015, 12(18): 119-121
- [8] XIONG Q, LU B, YE H Y, et al. Corneal confocal microscopy as a non-invasive test to assess diabetic peripheral neuropathy[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2018, 136: 85-92
- [9] KHAN A, PETROPOULOS I N, PONIRAKIS G, et al. Corneal confocal microscopy detects severe small fiber neuropathy in diabetic patients with Charcot neuroarthropathy [J]. J Diabetes Investig, 2018, 9(5): 1167-1172

- [10] TEPELUS T C, CHIU G B, HUANG J, et al. Correlation between corneal innervation and inflammation evaluated with confocal microscopy and symptomatology in patients with dry eye syndromes: a preliminary study[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2017, 255(9): 1771-1778
- [11] BITIRGEN G, AKPINAR Z, MALIK R A, et al. Use of corneal confocal microscopy to detect corneal nerve loss and increased dendritic cells in patients with multiple sclerosis[J]. JAMA Ophthalmology, 2017, 135(7): 777-782
- [12] KOCABEYOGLU S, MOCAN M C, CEVI Y, et al. Ocular surface alterations and *in vivo* confocal microscopic features of corneas in patients with newly diagnosed graves' disease[J]. Cornea, 2015, 34(7): 745-749
- [13] HEIDARI F, AFSHARI M, MOOSAZADEH M. Prevalence of fibromyalgia in general population and patients, a systematic review and meta-analysis[J]. Rheumatol Int, 2017, 37(9): 1527-1539
- [14] OUDEJANS L, HE X, NIESTERS M, et al. Cornea nerve fiber quantification and construction of phenotypes in patients with fibromyalgia[J]. Sci Rep, 2016, 6: 23573
- [15] ERKAN TURAN K, KOCABEYOGLU S, UNAL-CEVIK I, et al. Ocular surface alterations in the context of corneal *in vivo* confocal microscopic characteristics in patients with fibromyalgia[J]. Cornea, 2018, 37(2): 205-210
- [16] SHETTY R, DESHMUKH R, SHROFF R, et al. Subbasal-nerve plexus changes in chronic migraine [J]. Cornea, 2018, 37(1): 72-75
- [17] DEMIRCI S, GUNES A, KOYUNCUOGLU H R, et al. Evaluation of corneal parameters in patients with Parkinson's disease[J]. Neurol Sci, 2016, 37(8): 1247-1252
- [18] ARRIGO A, RANIA L, CALAMUNERI A, et al. Early corneal innervation and trigeminal alterations in Parkinson disease: a pilot study[J]. Cornea, 2018, 37(4): 448-454
- [19] MISRA S L, KERSTEN H M, ROXBURGH R H, et al. Corneal nerve microstructure in Parkinson's disease[J]. J Clin Neurosci, 2017, 39: 53-58
- [20] 吴艳,陈月芹,闫峰,等. 系统性红斑狼疮患者泪膜损伤及客观视觉质量改变的研究[J]. 医学研究生学报, 2018, 31(2): 163-168

[收稿日期] 2019-09-03