

功能性泪溢患者泪道泵功能及泪液蛋白成分的初步研究

秦浩芳, 刘 鹤, 董利群

基金项目: 上海市嘉定区科委基金(No. 2010022)
作者单位: (201800) 中国上海市, 上海交通大学医学院附属仁济医院嘉定分院 嘉定区中心医院眼科
作者简介: 秦浩芳, 女, 副主任医师, 研究方向: 眼表疾病、白内障。
通讯作者: 刘鹤, 毕业于同济大学医学院, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 眼表疾病、整形. lulu_z@live.cn
收稿日期: 2014-07-31 修回日期: 2014-10-24

Preliminary research on lacrimal pump function and tear proteins of patients with functional epiphora

Hao-Fang Qin, Dong Liu, Li-Qun Dong

Foundation item: Jiading District Science and Technology Fund of Shanghai (No. 2010022)

Department of Ophthalmology, Jiading Central Hospital, Affiliated to Medical College of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 201800, China

Correspondence to: Dong Liu. Department of Ophthalmology, Jiading Central Hospital, Affiliated to Medical College of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 201800, China. lulu_z@live.cn

Received: 2014-07-31 Accepted: 2014-10-24

Abstract

• **AIM:** To study the lacrimal pump functions and tear proteins of patients with functional Epiphora.

• **METHODS:** One hundred cases (200 eyes) with functional epiphora and 20 cases (40 eyes) of nonfunctional controls were recruited and under routine ophthalmic examinations, including Schirmer I test, Schirmer I test while pressing the lacrimal sac, tear film break-up time (BUT). Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect main tear proteins, and the results were compared with control group.

• **RESULTS:** Compared the result of the Schirmer I test on the normal subjects while pressing the lacrimal sac with that of releasing the lacrimal sac, the difference was significant ($t = -4.008, P < 0.05$). While the result on the functional epiphora group showed no significant difference ($t = -0.811, P > 0.05$). The mean BUT was significantly shorter than that in the normal subjects ($t = -5.382, P < 0.01$). The concentrations of lactoferrin and albumin in the functional epiphora group decreased significantly ($P < 0.05$), and the concentrations of Lactoferrin and secretory IgA didn't show significant ($P > 0.05$).

• **CONCLUSION:** The damage of lacrimal pump function plays a great role in the functional epiphora and the tear proteins of functional epiphora patients changed.

• **KEYWORDS:** functional epiphora; lacrimal pump function; tear protein

Citation: Qin HF, Liu D, Dong LQ. Preliminary research on lacrimal pump function and tear proteins of patients with functional epiphora. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2014;14(11):2022-2024

摘要

目的: 分析功能性泪溢患者泪道泵功能及泪液蛋白成分与正常泪液的异同。

方法: 功能性泪溢患者 100 例 200 眼, 正常对照 20 例 40 眼。观察指标包括 Schirmer I 试验、按压泪囊部时 Schirmer I 试验、泪膜破裂时间, 同时采用 ELISA 测定功能性泪溢患者泪液主要蛋白含量, 并与正常人的泪液对比。

结果: 正常受试者按压泪囊部时与开放泪囊部时的 Schirmer I 测试值比较, 差异有显著意义 ($t = -4.008, P < 0.05$), 而功能性泪溢患者在不同时间点的 Schirmer I 试验测试值比较, 差异无显著意义 ($t = -0.811, P > 0.05$)。功能性泪溢患者泪膜破裂时间缩短 ($t = -5.382, P < 0.01$), 功能性泪溢组与对照组泪液蛋白含量比较, 溶菌酶、白蛋白浓度降低 ($P < 0.05$), 乳铁蛋白、分泌型免疫球蛋白 A 含量无明显差异 ($P > 0.05$)。

结论: 泪道泵功能破坏在功能性泪溢中存在重要影响, 功能性泪溢患者泪液蛋白质发生变化。

关键词: 功能性泪溢; 泪道泵功能; 泪液蛋白

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2014.11.29

引用: 秦浩芳, 刘鹤, 董利群. 功能性泪溢患者泪道泵功能及泪液蛋白成分的初步研究. 国际眼科杂志 2014;14(11):2022-2024

0 引言

功能性泪溢 (functional epiphora, FE), 泛指有溢泪症状但没有明显解剖学异常及临床眼表炎性疾病的情况, 也有研究者^[1]称之为功能性泪道阻塞 (functional lacrimal drainage obstruction)。功能性溢泪多见于中老年人, 单眼或双眼同时受累, 患者自觉流泪, 迎风加重, 可伴有视物模糊, 眼球干涩等不适, 严重影响患者的日常工作与生活。本研究旨在通过观察指标包括 Schirmer I 试验、按压泪囊部时 Schirmer I 试验、泪膜破裂时间及泪液蛋白的初步分析, 来了解泪道泵功能破坏在功能性泪溢中存在的影响, 以及功能性泪溢患者眼表及泪液蛋白的改变情况。

1 对象和方法

1.1 对象 选择 2011-01/2014-03 就诊于我院眼科的双眼功能性泪溢患者 100 例 200 眼, 其中男 43 例, 女 57 例, 年龄 61~85 岁。同期就诊于我院眼科的同年龄段非溢泪患者、排除眼表疾病及眼部手术者 20 例 40 眼作为对照组, 其中男 9 例, 女 11 例, 年龄 63~82 岁。

1.2 方法

1.2.1 功能性溢泪患者纳入标准 功能性溢泪患者选择标准为:患者主诉流泪,泪道冲洗证实泪道通畅,无脓性反流物,排除泪道阻塞、泪道炎症等泪道疾病。同时排除糖尿病及高血脂等全身影响因素;排除眼睑位置形态异常者,裂隙灯下检查排除眼表炎症及其他角结膜病变(如球结膜松弛、泪阜肥大等);请耳鼻喉科医师检查,排除鼻炎;3mo内未应用影响泪液的药物。

1.2.2 正常对照组选择标准 患者无眼部不适主诉;裂隙灯检查眼表形态结构无异常;3mo内未应用影响泪液的药物;随机年龄配对对照^[2]。

1.2.3 Schirmer I 试验 对观察对象行第一次 Schirmer I 试验,采用 5mm×35mm 滤纸条,一端反折轻置于下睑中外 1/3 结膜囊内,嘱患者轻轻闭眼,5min 后取出滤纸条,从折叠处计算并记录滤纸的湿润长度(mm)。

1.2.4 按压泪囊部时 Schirmer I 试验 观察对象在第一次试验 15min 后,按压检查眼同侧泪囊部并行第 2 次 Schirmer I 试验,记录滤纸的湿润长度(mm)。

1.2.5 BUT 检查 使用荧光素钠眼科检测试纸,将 20g/L 荧光素钠涂于颞下方结膜囊,嘱被检查者眨眼数次使荧光素均匀分布在角膜上,再睁眼凝视前方,不得眨眼,通过裂隙灯显微镜钴蓝色滤光片观察(宽光带 3mm),从瞬目后睁眼时开始用秒表计时到记录完整泪膜出现第一个破洞的时间,即为 BUT。重复 3 次取平均值。

1.2.6 泪液的采集 随机挑选功能性溢泪患者与同年龄段非溢泪患者各 20 例,采用毛细吸管法(用内径 0.2mm 的玻璃毛细吸管)在功能性溢泪患者及对照者双眼下泪河采集约 20μL 非刺激性泪液,采集的泪液立即置于 -20℃ 冰箱中保存备用。

1.2.7 泪液蛋白的测定 酶联免疫吸附法(ELISA):采用竞争法检测泪液样本中溶菌酶(LZM)、乳铁蛋白(LF)、白蛋白(ALB)、分泌型免疫球蛋白 A(sIgA)的含量。向预先包被了抗体的酶标孔中加入样本,再加入辣根过氧化物酶标记的识别抗原,在 37℃ 下孵育 1h,两者与固相抗原竞争结合形成免疫复合物,经 PBST 洗涤后,结合的 HRP 催化 TMB(四甲基联苯胺)成蓝色,随后在酸的作用下转化成黄色,在 450nm 波长下有吸收峰,吸光值与样本中抗原的浓度成负相关。

统计学分析:所有数据均用 SPSS 11.5 统计软件处理。Schirmer I 测试与 BUT 测试数据比较采用配对样本的 *t* 检验,测定的泪液蛋白数据分析采用两样本均数比较的 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 Schirmer I 试验测试值比较 正常受试者按压泪囊部时与开放泪囊部时的 Schirmer I 测试值采用配对样本的 *t* 检验,差异有显著意义($t = -4.008, P < 0.05$),功能性溢泪患者在不同时间点的 Schirmer I 试验测试值比较,差异无显著意义($t = -0.811, P > 0.05$),见表 1。

2.2 两组 BUT 比较结果 功能性溢泪患者 BUT(8.45 ± 2.06s)与对照组 BUT(12.10 ± 2.22s)测定比较,差异有显著意义($t = -5.382, P < 0.01$)。

2.3 两组泪液 ELISA 结果 测得各蛋白质浓度见表 2,采用两样本均数比较的 *t* 检验,泪液中溶菌酶、白蛋白在功能性溢泪患者与对照组中有统计学意义,而乳铁蛋白、分泌型免疫球蛋白 A 在两组中无统计学意义。

表 1 功能性溢泪患者与对照组 Schirmer I 试验 ($\bar{x} \pm s, \text{mm}$)

检查项目	功能性溢泪患者	对照组
Schirmer I 试验	13.70 ± 3.03	11.00 ± 2.92
Schirmer I 试验(按压泪囊部)	14.45 ± 2.82	14.90 ± 3.23
<i>t</i>	-0.811	-4.008
<i>P</i>	>0.05	<0.05

3 讨论

功能性溢泪是泪道阻塞性溢泪之外的另一种因泪液导流系统异常引起的溢泪。近年来,随着眼表疾病和溢泪相关性疾病的研究进展,功能性溢泪开始受到人们的重视。目前的文献报道,广义的功能性溢泪病因主要包括泪道泵功能不全、球结膜松弛症^[3]、泪阜肥大、下眼睑松弛^[4]、泪点和眼睑位置异常及鼻炎^[5]等。本实验筛选功能性溢泪患者时排除了球结膜松弛症、泪阜肥大、下眼睑松弛、泪点及眼睑位置异常、鼻炎等可能引起功能性溢泪的原因,旨在研究泪道泵功能对功能性溢泪的影响。

2005 年 Efstathios^[6]报道了泪道泵功能不全导致功能性溢泪。2005 年 Narayanan 等^[7]叙述了泪道泵的功能,泪液通过一个主动的和被动的机制把泪液引流入泪小管和鼻泪管,每次眨眼时泪道泵主动把泪液吸入泪囊。2007 年 Guercio 等^[8]报道了泪道泵功能衰竭导致溢泪,指出泪道泵功能不全导致溢泪的原因是减少了泪道系统的引流。正常情况下,眼轮匝肌的收缩牵拉下泪小点,使其靠近泪囊的壶腹部并使泪囊壁向外侧移位,泪囊此时呈负压状态,这样就把泪液从泪小管吸入到泪囊。本研究中,我们借鉴 Norm^[9]的实验设计,以临床上常用的 Schirmer I 试验测定受试者静息状态、按压泪囊部造成泪道泵功能障碍的状态这两个时间点上的泪液量。在研究中尽量消除干扰因素,让受试者在相同条件下进行检测,以尽可能减少测量误差。正常受试者按压泪囊部时(14.90 ± 3.23mm)与开放泪囊部时(11.00 ± 2.92mm) Schirmer I 测试值比较,差异有显著意义($t = -4.008, P < 0.05$),而功能性溢泪患者按压泪囊部时(14.45 ± 2.82mm)与开放泪囊部时(13.70 ± 3.03mm)的 Schirmer I 试验测试值比较,差异无显著意义($t = -0.811, P > 0.05$)。研究显示正常受试者按压泪囊部时与开放泪囊部时 Schirmer I 测试值比较,差异有显著意义,说明泪道泵功能在正常泪液导流系统中起到重要的作用。部分功能性溢泪患者由于眼轮匝肌因疾病、年老而松弛,泪道泵功能不全时,泪液就不能正常地被吸入泪囊,泪液排出减少,导致溢泪。功能性溢泪患者按压泪囊部时与开放泪囊部时的 Schirmer I 试验测试值比较,差异无显著意义。研究初步证明泪道泵功能破坏在功能性溢泪中存在重要影响。

泪液是一种复杂的生物复合体,其有形成分中 90% 以上为蛋白质,在眼表免疫防疫系统中起着重要的作用,泪液蛋白质的异常与疾病密切相关。泪膜中的溶菌酶、乳铁蛋白、分泌型 IgA 及其他抗菌成分共同组成眼表的第一道防御屏障。其中乳铁蛋白具有抗菌、抗感染、免疫调节等作用,是保护眼表面不受外物入侵的主要防御力量。还可促进溶菌酶的抗菌作用,与 SIgA 有协同作用,有研究显示,乳铁蛋白能促进受损的角膜上皮细胞的愈合^[10,11],其缺失可引起各种眼表疾病。因此,分析功能性溢泪的泪液的蛋白质组学改变有助于了解眼表微环境中的泪液蛋白

表2 功能性泪溢患者和对照组泪液主要蛋白含量测定 ($\bar{x}\pm s, \text{mg/mL}$)

分组	LZM	LF	ALB	SIgA
功能性泪溢患者	17.00±6.75	1.44±0.13	4.50±0.85	178.00±17.51
对照组	23.57±6.55	1.68±0.22	6.20±1.23	183.00±22.13
<i>t</i>	-2.848	-0.888	-3.597	-1.536
<i>P</i>	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05

改变情况,阐明功能性泪溢的发病机制。在本实验中我们通过ELISA的方法测定泪液蛋白,发现功能性泪溢患者与正常人比较,前者泪液溶菌酶、白蛋白浓度较后者降低,差异有显著意义($P<0.05$);功能性泪溢患者乳铁蛋白、分泌性免疫球蛋白A含量与正常组相比较,差异无显著意义($P>0.05$)。

功能性泪溢患者泪液的生成、流动、分布、排泄均可出现异常,引起眼表泪液学异常。在本研究中,与正常人相比较,功能性泪溢患者泪液中的溶菌酶、乳铁蛋白、白蛋白、分泌性免疫球蛋白A含量均下降,其中溶菌酶、白蛋白更为明显。考虑其原因可能为功能性泪溢患者眼表环境的改变,导致泪液蛋白质的异常。BUT主要是针对泪膜质量的测试^[12,13],是测定泪膜功能稳定性的重要方法^[14]。本实验中功能性泪溢患者BUT(8.45±2.06s)与对照组BUT(12.10±2.22s)测定比较,差异有显著意义($t=-5.382, P<0.01$)。研究结果表明,功能性泪溢患者泪膜稳定性下降,泪液成分改变对功能性泪溢有一定的影响。

目前,功能性泪溢发生机制尚未完全清楚,治疗困难。功能性泪溢患者的泪液蛋白有明显的改变,导致泪膜稳定性减退以及眼表损害,眼科医师在对功能性泪溢患者进行常规检查时,应考虑到泪道泵功能破坏以及眼表疾病的发生情况,并及时给予相应的治疗。

参考文献

1 Mombaerts I, Colla B. Partial Lacrimal carunclectomy: A simple procedure for epiphora. *Ophthalmology* 2001;108(4):793-797
 2 Di Pascuale MA, Espana EM, Kawakita T, et al. Clinical characteristics of conjunctivochalasis with or without aqueous tear deficiency. *Br J Ophthalmol* 2004;88(3):388-392
 3 Liu D. Conjunctivochalasis: A cause of tearing and its management.

Ophthalm Plast Reconstr Surg 1986;2(1):25-28
 4 Efstathios T. Lower eyelid laxity in functional acquired epiphora: evaluation with quantitative scintigraphy. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2005;22(1):25-29
 5 Annamalai S, Kumar NA, Madkour MB, et al. An association between acquired epiphora and the signs and symptoms of chronic rhinosinusitis: A prospective case-control study. *Am J Rhinol* 2003;17(3):111-114
 6 Efstathios T. Lower eyelid laxity in functional acquired epiphora: evaluation with quantitative scintigraphy. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2005;22(1):25-29
 7 Narayanan K, Barnes EA. Epiphora with eyelid laxity. *Orbit* 2005;24(3):201-203
 8 Guercio B, Keyhani K, Weinberd DA. Snip punctop lasty offers little additive benefit to lower eyelid tightening in the treatment of pure lacrimal pump failure. *ORB IT* 2007;26(1):15-18
 9 Norn MS. Outflow of tears and its influence on tear secretion and break up time (B. U. T.). *Acta Ophthalmol(Copenh)*1977;55(4):674-683
 10 Fujihala T. Lactoferrin suppresses loss of corneal epithelial integrity in arabbit short term dry eyemodel. *J Ocul Pharmacol Ther* 1998;14(2):99-107
 11 虎学君,杨巧玲,哈文静.糖尿病2型患者眼表及泪液蛋白初步分析. *国际眼科杂志* 2008;8(2):326-329
 12 Berdv GJ, Hedqvist B. Ocular allergic disorders and dry eye disease: associations, diagnostic dilemmas, and management. *Acta Ophthalmol Scand Suppl* 2000;(230):32-37
 13 余洪华,邓金印.干眼诊治的临床研究. *国际眼科杂志* 2006;6(5):1179-1180
 14 Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease; report of the Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop(2007). *Ocul Surf* 2007;5(2):108-152