

# 儿童干眼症相关因素的研究进展

刘玉林, 吴护平

基金项目: 国家自然科学基金项目(No. 81570815)

作者单位: (361000) 中国福建省厦门市, 厦门大学附属厦门眼科中心医院

作者简介: 刘玉林, 厦门大学在读硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 眼表及角膜疾病。

通讯作者: 吴护平, 教授, 主任医师, 研究方向: 眼表及角膜疾病. wuhuping123@163.com

收稿日期: 2018-06-06 修回日期: 2018-09-28

## Research progress on related factors of dry eye in children

Yu-Lin Liu, Hu-Ping Wu

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No. 81570815)

Xiamen Eye Center of Xiamen University, Xiamen 361000, Fujian Province, China

Correspondence to: Hu-Ping Wu. Xiamen Eye Center of Xiamen University, Xiamen 361000, Fujian Province, China. wuhuping123@163.com

Received: 2018-06-06 Accepted: 2018-09-28

### Abstract

• As one of the most common diseases, dry eye in adults has been extensively investigated in the past decades. However, research on dry eye in children are very limited, leading to missed diagnosis or poor treatment in clinical work. Understanding the etiology and related factors of dry eye in children is of great significance for improving clinicians' attention in the diagnosis and the treatment. Herein, the current progress of dry eye in children are reviewed.

• KEYWORDS: dry eye; children

Citation: Liu YL, Wu HP. Research progress on related factors of dry eye in children. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2018;18(11): 1982-1985

### 摘要

干眼症是成年人最常见的眼部疾病之一, 目前对成年人干眼症的临床研究已相对完善, 然而对于儿童干眼症的研究报道却十分匮乏, 导致儿童干眼症在临床工作中十分容易被忽视。了解儿童干眼症相关因素的研究进展, 对于提高临床医师重视儿童这一特殊人群的干眼症意义重大。因此, 有必要将目前儿童干眼症相关因素研究进展予以综述。

关键词: 干眼症; 儿童

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.11.08

引用: 刘玉林, 吴护平. 儿童干眼症相关因素的研究进展. 国际眼科杂志 2018;18(11):1982-1985

### 0 引言

干眼是以泪膜稳态失衡为主要特征并伴有眼部不适症状的多因素眼表疾病, 泪膜不稳定、泪液渗透压升高、眼表炎症反应与损伤以及神经异常是其主要病理生理学机制<sup>[1]</sup>。目前, 成年人干眼症的诊断和治疗已相对完善, 但对儿童这一特殊人群干眼症的研究尚十分匮乏, 临床上易造成医师的忽视。因干眼症可导致角膜上皮损伤, 甚至形成角膜瘢痕、影响视力发育等, 所以必须对儿童干眼症给予足够重视。

由于儿童难以准确表述眼表损伤引起的不适, 不易理解眼表疾病指数量表(ocular surface disease index, OSDI)调查内容, 其泪腺功能较成年人完好, 可分泌充足且成分稳定的泪液, 减轻眼部不适, 且儿童干眼症发病机制与成年人存在差异, 如雄激素对成年人有明确影响, 而对儿童影响甚微<sup>[2]</sup>, 上述诸多因素造成儿童干眼症易被忽视。既往认为, 儿童干眼症通常与炎症性疾病、自身免疫性疾病和先天性疾病相关<sup>[3]</sup>。因此, 若无明确病因, 儿童干眼症诊断需十分谨慎。目前研究表明, 视频终端、过敏性结膜炎等与儿童干眼症相关, 本文对儿童干眼症相关因素研究进展予以综述。

### 1 视频终端

随着视频终端的普及, 儿童可频繁接触视频终端, 部分发达国家儿童视频终端使用率已高达 89.9%<sup>[4]</sup>。Moon 等<sup>[4]</sup>发现儿童使用视频终端分布为城市高于农村, 高学龄儿童高于低学龄儿童, 其研究结果表明接触视频终端时间越久, 干眼症发病率越高。因为长时间接触视频终端, 会导致儿童眨眼频率降低, 加速泪液蒸发, 泪液渗透压(tear osmolarity, TO)升高, 从而出现干眼症状<sup>[5-6]</sup>。且该研究发现长时间户外活动有利于降低儿童干眼发病。另外, 干眼患儿停止使用视频终端 1mo 后角膜上皮修复完好, 干眼症状明显缓解。该研究提示, 视频终端可通过减少瞬目频率, 升高泪液渗透压引起儿童干眼。

### 2 过敏性结膜炎

过敏性结膜炎是儿童眼部最常见的过敏性疾病, 常伴有灼热、异物感等类似干眼的症状。6~14 岁儿童过敏性结膜炎患病率为 0.3%~20.5%<sup>[7]</sup>。泪膜功能障碍是过敏性结膜炎的并发症之一<sup>[8-9]</sup>。Lobefalo 等<sup>[10]</sup>认为过敏性结膜炎影响泪膜是因为炎症反应损伤角结膜上皮细胞、杯状细胞, 黏蛋白表达降低。黏蛋白可降低角结膜上皮细胞表面张力, 使泪膜水液层均匀涂布于眼表, 若黏蛋白表达降低则会增加上皮细胞表面张力, 降低泪膜稳定性。

Suzuki 等<sup>[11]</sup>研究表明,过敏性结膜炎导致泪膜脂质层增厚也与泪膜稳定性下降相关。有研究认为睑板腺体扭曲可能影响泪膜稳定性,Arita 等<sup>[12]</sup>发现过敏性结膜炎患者腺体扭曲可影响睑脂分泌,从而降低泪膜稳定性,而 Villani 等<sup>[3]</sup>发现春季卡他性角结膜炎患儿泪膜稳定性明显下降,但腺体扭曲和泪膜稳定性下降无明显相关性。泪膜稳定性下降是干眼症的重要表现<sup>[1]</sup>,因此过敏性结膜炎是儿童干眼症发病的危险因素。以上研究提示,过敏性结膜炎患儿常合并干眼可能是睑板腺功能异常和杯状细胞损害致黏蛋白表达异常共同作用的结果。

### 3 睑缘炎

睑缘炎是指睑缘表面、睫毛毛囊及其腺体组织的亚急性或慢性炎症。近年来,我国儿童睑缘炎发病率有上升趋势,因患儿早期症状不典型易造成家长忽视而耽误治疗。睑缘炎反复发作可引起蒸发过强型干眼,甚至引起角膜炎症,损伤视力。孙旭光等<sup>[13]</sup>研究发现,儿童睑缘炎发病率低于成年人,儿童患者并发角结膜病变亦低于成年人,但部分患儿仍会伴有干眼。姚茜等<sup>[14]</sup>研究发现,反复发作的睑缘炎患儿睑板腺功能评分增加,泪膜破裂时间(tear film break-up time, BUT)亦明显缩短,但经过合理治疗后患儿睑板腺功能评分下降,同时 BUT 明显延长。上述研究表明,睑缘炎引起儿童干眼与睑板腺功能相关。睑缘炎发病机制较为复杂,其可引起睑板腺分泌睑脂的质与量的异常,从而降低泪膜稳定性,同时伴随炎症因子增加及泪液渗透压增高,导致干眼发病,若给予人工泪液不能改善患儿干眼症状,则考虑睑缘炎,须予以对症处理。

### 4 睑腺炎

睑腺炎是化脓性细菌侵入眼睑腺体引起的一种急性炎症,是儿童常见的眼睑疾病之一。睑腺炎患儿易并发眼表疾病<sup>[15]</sup>。贾佳等<sup>[15]</sup>研究 68 例 117 眼睑腺炎患者发现,其中 48 眼合并干眼,主要是反复发作的睑腺炎破坏了睑板腺的结构与功能致睑脂分泌异常,细菌产生的酯酶分解油脂为游离脂肪酸,加重睑脂性状改变,降低了泪膜稳定性,过量的游离脂肪酸也会加重对眼表的刺激,加重干眼症状。经过系统治疗后患儿睑腺炎及干眼症状明显减轻。该研究表明,儿童反复发作睑腺炎易引起睑板腺功能障碍,导致干眼。提示应关注睑腺炎患儿睑板腺形态及功能状态,避免产生更为严重的眼表疾病。

### 5 屈光不正

屈光不正是儿童常见眼科疾病。郭元懿等<sup>[16]</sup>研究发现,轻度远视和轻度散光儿童干眼发病率高于正视组和轻度近视组,且正视组患儿与轻度近视组患儿差异无统计学意义。屈光不正可引起视疲劳,而视疲劳与干眼的发生密切相关。视疲劳可引起瞬目增加,降低泪膜稳定性,且视疲劳也可引起眼部慢性炎症,而眼部慢性炎症与干眼密切相关<sup>[17]</sup>。远视患儿因视远、视近均较模糊,需睫状肌调节,调节过度易引起视疲劳,从而并发干眼。散光患儿因角膜表面不规则,增加了泪膜与角膜表面张力,降低了泪膜稳定性;又因患儿视物不清,需“眯眼”视物,当上下睑闭合至 2mm 时,此时泪膜就形成了一细长的“凹凸状”柱镜,长期的不良视物习惯会造成泪液代谢紊乱,促使泪膜稳定性下降,进而并发干眼<sup>[18]</sup>。近视儿童因学习

时间多,视近多,动用调节较少,视疲劳相对较轻,故干眼发病亦较少。以上研究表明,轻度远视和散光导致的视疲劳和角膜上皮细胞表面张力增加可能是儿童干眼的发病原因之一。

### 6 糖尿病

糖尿病是一种慢性代谢性疾病,现已明确糖尿病与许多眼部疾病相关,如糖尿病视网膜病变、白内障、眼眶感染、干眼症、角膜上皮缺损、角膜溃疡等<sup>[19]</sup>。目前关于儿童糖尿病患者干眼症的相关研究甚少,Akinci 等<sup>[20]</sup>研究发现,1 型糖尿病患者泪液分泌及泪膜稳定性明显下降,且认为 1 型糖尿病患者发病时间长短是泪液分泌和泪膜稳定性下降的唯一相关因素。Gunay 等<sup>[19]</sup>发现,1 型糖尿病患者泪液分泌较对照组(正常儿童)低,但在正常范围内,且患儿泪液渗透压升高与糖尿病发病时间呈正相关。糖尿病引起泪液渗透压升高的机制主要有两种观点:(1)糖尿病引起的自主神经病变和泪腺微血管受损及角膜感觉神经受损致角膜知觉降低,导致泪液分泌减少<sup>[5]</sup>,且角膜知觉和瞬目呈正相关<sup>[21]</sup>,瞬目减少可加速泪液蒸发,导致泪液渗透压上升;(2)糖尿病人群泪液蛋白含量发生变化,导致泪膜稳定性异常<sup>[22]</sup>。Gunay 等<sup>[19]</sup>研究发现,糖尿病患者杯状细胞数量减少,可能与糖尿病影响三叉神经感觉神经纤维对角结膜上皮的营养作用相关<sup>[23]</sup>。2007 年国际干眼研讨会指出,高渗透压可诱导炎症级联反应致眼表损伤,最终导致杯状细胞减少和干眼症<sup>[24]</sup>。Gunay 等<sup>[19]</sup>的研究中泪液渗透压升高与杯状细胞减少的关系支持这一结论。以上研究表明,1 型糖尿病可能通过影响泪液分泌,降低角膜知觉等致泪液渗透压升高诱导眼部炎症反应,导致儿童干眼。

### 7 免疫相关性疾病

干燥综合征是一种免疫相关性疾病,常伴有类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、移植物抗宿主病(GVHD)<sup>[25]</sup>。眼部受累主要表现为淋巴细胞浸润损伤泪腺,致泪液分泌减少。Kotaniemi 等<sup>[26]</sup>对 192 例关节炎患儿进行研究发现,17% 患儿泪液分泌明显减少,且该人群中关节炎的类型、是否伴有葡萄膜炎和所用药物与干眼症无关。Gawdat 等<sup>[27]</sup>对 40 例系统性红斑狼疮儿童眼部症状进行研究发现,干眼症是其眼部症状中最常见的类型,40% 患者泪液分泌明显减少。上述研究证实,类风湿性关节炎和系统性红斑狼疮对儿童干眼的影响主要是因为自身免疫损伤泪腺致泪液分泌减少所致。一项关于儿童异基因干细胞移植的研究发现,48% 儿童患干眼症,且多在术后 1a 内发生,其中能配合完成 Schirmer 试验的儿童中有 28% 患儿泪液分泌明显减少<sup>[28]</sup>。该研究表明,儿童干眼与急性 GVHD 相关,以角膜上皮点状缺损为特征,分析可能与免疫排斥反应损伤泪腺、角膜上皮和睑板腺相关<sup>[29]</sup>。该研究中儿童干眼与术后并发的慢性 GVHD 无关,这与 Ban 等研究慢性 GVHD 与成年人干眼症的相关结论相反,可能原因是该研究中儿童慢性 GVHD 的数量较少<sup>[28,30]</sup>。以上研究表明,自身免疫性疾病可通过损伤泪腺,减少泪液分泌和损伤睑板腺功能致睑脂分泌异常,导致儿童干眼。

### 8 吸烟

吸烟是成年人干眼症的危险因素。儿童主动吸烟甚

少,但被动吸烟较多。El-Shazly等<sup>[31]</sup>发现,儿童每天被动吸烟的时间越长、数量越多,干眼症发病率越高。男性儿童发病率高于女性,这可能归因于男性儿童更乐意与成年人结伴,增加了被动吸烟的可能。研究表明,吸烟可引起组织炎症和急性应激反应,烟雾颗粒(如尼古丁)刺激巨噬细胞激发炎症,结膜组织过氧化物增加和细胞外基质蛋白可分解引起组织损伤<sup>[32-33]</sup>。Aktaş等<sup>[34]</sup>发现,吸烟者泪液渗透压升高,高渗透性可进一步刺激角膜上皮,激活炎性细胞产生炎性因子和金属蛋白酶损伤眼表,致上皮细胞凋亡、杯状细胞减少,黏蛋白分泌减少。Altınors等<sup>[35]</sup>发现,吸烟者泪膜脂质层变薄,可加速泪液蒸发。以上研究表明,被动吸烟可能通过引起局部组织炎症导致泪液渗透压升高,是儿童干眼发病的危险因素之一。

## 9 维生素 A 缺乏

维生素 A 对于正常角膜上皮细胞的生长和分化十分重要,维生素 A 缺乏可以引起角膜软化症,不及时治疗会导致角膜干燥、溶解,甚至坏死和穿孔,最终形成粘连性角膜白斑和角膜葡萄肿。全球每年约有 25 000 ~ 50 000 名儿童因维生素 A 缺乏而致盲<sup>[36]</sup>,特别是在发展中国家。本病常见于麻疹、肺炎、消化不良等消耗性疾病,未及时补充维生素 A 所致。维生素 A 缺乏可致角膜上皮异常,导致儿童干眼。

## 10 先天性异常疾病

先天性异常疾病引起干眼症主要与泪液分泌减少相关。Riley-Day 综合征是一种家族性自主神经功能异常疾病,主要见于犹太人<sup>[37]</sup>。表现为泪液分泌减少甚至无泪,角膜知觉减退致眨眼次数减少,甚至表现为神经麻痹性角膜炎,致角膜损伤。X 连锁少汗性外胚层发育不良是一种临床罕见疾病,是外胚层发育不良最常见的形式,主要表现为无汗、毛发稀疏、牙齿发育异常,常致泪液分泌减少或无泪。Kaercher 等<sup>[38]</sup>研究发现,X 连锁少汗性外胚层发育不良患儿睑板腺功能障碍发病率较高,可加重干眼。以上研究表明先天性发育不良疾病可引起泪腺发育不良及睑板腺功能障碍致儿童干眼。

## 11 其他因素

调查发现,配戴角膜接触镜的儿童干眼症发病率约为 4.3%,分析可能与隐形眼镜的保存液和镜片对眼部的磨损相关;儿童因过敏性疾病使用抗组胺药物亦可引起眼部干燥不适,分析与药物拮抗组胺受体后泪液分泌减少相关;儿童眼术后因眼睑闭合不全导致泪液蒸发过多等均可导致儿童干眼的发生<sup>[39]</sup>。

## 12 小结

儿童群体的特殊性增加了儿童干眼诊治的难度。当儿童抱怨眼部发痒,或存在频繁眨眼、视物不清、畏光、轻度结膜充血等症状时需考虑干眼症的可能,应仔细询问患儿或其监护人患儿有无长时接触视频终端、烟尘,有无过敏性结膜炎、1 型糖尿病、免疫相关性疾病、先天性异常疾病,有无使用抗组胺药、眼部手术等病史。此外,应结合辅助检查如泪液渗透压、泪膜破裂时间、脂质层厚度、泪液分泌试验、角膜荧光染色等以明确诊断。

针对病因治疗儿童干眼症十分重要,若与使用视频终端相关,则应调整生活习惯;与屈光不正相关,应及时配镜

减少眼肌调节;与烟尘相关,则要避免接触;与使用抗组胺药相关,可考虑调整用药;与眼睑闭合不全相关,应及时予以手术处理,减少暴露;若合并全身疾病,在予以局部对症处理时,应结合专科诊治,定期随访。综上所述,儿童干眼症相关因素较常见,应加强对儿童干眼的早期认识与干预,避免干眼症对眼表的损伤。目前对于儿童干眼症的认识还处于早期阶段,仍需要大量的临床研究以明确诊断和治疗。

## 参考文献

- 1 刘祖国. 解读国际泪膜与眼表协会 2017 年干眼专家共识中的干眼定义与分类. 中华眼科杂志 2018;54(4):246-248
- 2 Han SB, Yang HK, Hyon JY, et al. Children with dry eye type conditions may report less severe symptoms than adult patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251(3):791-796
- 3 Villani E, Strologo MD, Pichi F, et al. Dry Eye in Vernal Keratoconjunctivitis: A Cross - Sectional Comparative Study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(42):1648
- 4 Moon JH, Kim KW, Moon NJ. Smartphone use is a risk factor for pediatric dry eye disease according to region and age: a case control study. *BMC Ophthalmol* 2016;16(1):188
- 5 Yang WJ, Yang YN, Cao J, et al. Risk Factors for Dry Eye Syndrome: A Retrospective Case-Control Study. *Optom Vis Sci* 2015;92(9):199-205
- 6 Ang CK, Mohidin N, Chung KM. Effects of wink glass on blink rate, nibeut and ocular surface symptoms during visual display unit use. *Curr Eye Res* 2014;39(9):879-884
- 7 Maziak W, Behrens T, Brasky TM, et al. Are asthma and allergies in children and adolescents increasing? Results from ISAAC phase I and phase III surveys in Munster, Germany. *Allergy* 2003;58(7):572-579
- 8 Kari O, Maatta M, Tervahartiala T, et al. Tear fluid concentration of mmp-8 is elevated in non - allergic eosinophilic conjunctivitis and correlates with conjunctival inflammatory cell infiltration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247(5):681-686
- 9 Chen L, Pi L, Fang J, et al. High incidence of dry eye in young children with allergic conjunctivitis in Southwest China. *Acta Ophthalmol* 2016;94(8):727-730
- 10 Lobefalo L, D'Antonio E, Colangelo L, et al. Dry eye in allergic conjunctivitis: role of inflammatory infiltrate. *Int J Immunopathol Pharmacol* 1999;12(3):133-137
- 11 Suzuki S, Goto E, Dogru M, et al. Tear film lipid layer alterations in allergic conjunctivitis. *Cornea* 2006;25(3):277-280
- 12 Arita R, Itoh K, Maeda S, et al. Meibomian gland duct distortion in patients with perennial allergic conjunctivitis. *Cornea* 2010;29(8):858-860
- 13 孙旭光,周玉梅,姜超,等. 438 例睑缘炎患者的临床分析. 中华眼科杂志 2013;49(10):878-883
- 14 姚茜,李冰. 复发性儿童睑缘炎导致干眼的临床观察. 世界中西医结合杂志 2014;9(5):505-507
- 15 贾佳,赵堪兴,贾桂芹. 儿童期睑缘炎并发眼表疾病 68 例分析. 中国实用眼科杂志 2009;27(3):248-250
- 16 郭元懿,李若溪. 儿童屈光状态对干眼的影响. 中国实用眼科杂志 2017;35(3):295-298
- 17 Toda I, Fujishima H, Tsubota K. Ocular fatigue is the major symptom of dry eye. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1993;71(3):347-352
- 18 宁琳. 角膜散光对干眼患者泪膜的影响. 眼科新进展 2008;28(11):860-862
- 19 Gunay M, Celik G, Yildiz E, et al. Ocular Surface Characteristics in Diabetic Children. *Curr Eye Res* 2016;41(12):1526-1531
- 20 Akinci A, Cetinkaya E, Aycan Z. Dry eye syndrome in diabetic children. *Eur J Ophthalmol* 2007;17(6):873-878

- 21 Xu KP, Yagi Y, Tsubota K. Decrease in corneal sensitivity and change in tear function in dry eye. *Cornea* 1996;15(3):235-239
- 22 Grus FH, Sabuncuo P, Dick HB, et al. Changes in the tear proteins of diabetic patients. *BMC Ophthalmol* 2002;2:4
- 23 Marfurt CF, Echtenkamp SF. The effect of diabetes on neuropeptide content in the rat cornea and iris. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36(6):1100-1106
- 24 The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop(2007). *Ocul Surf* 2007;5(2):75-92
- 25 Douglas L. Facilitating timely diagnosis of Sjögren's syndrome. *BDJ Team* 2018;2:17-20
- 26 Kotaniemi KM, Salomaa PM, Sihto-Kauppi K, et al. An evaluation of dry eye symptoms and signs in a cohort of children with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Ophthalmol* 2009;3:271-275
- 27 Gawdat G, El-Fayoumi D, Marzouk H, et al. Ocular Manifestations in Children with Juvenile - Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Semin Ophthalmol* 2018;33(4):470-476
- 28 Fahnehjelm KT, Törnquist AL, Winiarski J. Dry-eye syndrome after allogeneic stem-cell transplantation in children. *Acta Ophthalmol* 2008;86(3):253-258
- 29 Kiang E, Tesavibul N, Yee R, et al. The use of topical cyclosporin A in ocular graft-versus-host-disease. *Bone Marrow Transplant* 1998;22(2):147-151
- 30 Ban Y, Ogawa Y, Ibrahim OM, et al. Morphologic evaluation of meibomian glands in chronic graft-versus-host disease using *in vivo* laser confocal microscopy. *Mol Vis* 2011;17:2533-2543
- 31 El-Shazly AA, El-Zawahry WM, Hamdy AM, et al. Passive smoking as a risk factor of dry eye in children. *J Ophthalmol* 2012;32(4):304-307
- 32 van der Vaart H, Postma DS, Timens W, et al. Acute effects of cigarette smoke on inflammation and oxidative stress; a review. *Thorax* 2004;59(8):713-721
- 33 Li DQ, Chen Z, Song XJ, et al. Stimulation of matrix metalloproteinases by hyperosmolarity via a JNK pathway in human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(12):4302-4311
- 34 Aktaş S, Tetikoğlu M, Koçak A, et al. Impact of Smoking on the Ocular Surface, Tear Function, and Tear Osmolarity. *Curr Eye Res* 2017;42(12):1585-1589
- 35 Altınors DD, Akça S, Akova YA, et al. Smoking associated with damage to the lipid layer of the ocular surface. *Am J Ophthalmol* 2006;141(6):1016-1021
- 36 Pietrantonio J. Children and Dry Eye. *Review Optometry* 2009;146(9):65-71
- 37 Barankin B, Metelitsa AI, Schloss EH, et al. Skin disorders in Ashkenazi Jews; a review. *Int J Dermatol* 2005;44(8):630-635
- 38 Kaercher T, Dietz J, Jacobi C, et al. Diagnosis of X - Linked Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia by Meibography and Infrared Thermography of the Eye. *Curr Eye Res* 2015;40(9):884-890
- 39 Greiner KL, Walline JJ. Dry eye in pediatric contact lens wearers. *Eye Contact Lens* 2010;36(6):352-355