

# 雌雄激素对去卵巢雌鼠泪腺 TGF- $\beta_1$ 表达的影响

赵萍 宋秀君 赵霞

## The effects of estrogen and androgen on expression of TGF- $\beta_1$ in lachrymal gland in ovariectomized rat

Zhao Ping, Song Xiujun, Zhao Xia. Department of Ophthalmology, Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, China

**Abstract Objective** Whether the disturbance of sexual hormones induce dry eye or not is still of many controversy. Researches showed that transforming growth factor- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ) plays important role in inhibiting the activation and proliferation of inflammatory cells. The goal of this study was to investigate the effects of estrogen and androgen on the expression of TGF- $\beta_1$  in lachrymal gland in ovariectomized rat. **Methods** Sixty-four 3-month-old female Wistar rats were divided into control group (group A, 8 rats), sham operation group (group B, 8 rats) and experiment group (48 rats) randomly. Ovariectomy (OVX) was performed in the rats of experiment group. Lacrimal secretion (Schirmer test), tear film break-up time (BUT test) and corneal fluorescence staining were measured in all groups before and 1, 2, 3, 4, 5 months after operation and 6 weeks after utilization of drugs. After 5 months of OVX, the experimental rats were subdivided into blank control group (C), vehicle group (D, corn oil systemic injection), estrogen and androgen systemic or topical utilization groups (group E, F, G, H). The expression of TGF- $\beta_1$  in lacrimal gland was detected by ELISA in different groups. **Results** The serum levels of estrogen and androgen after OVX were lower than those before OVX in experimental rats ( $P < 0.05$ ). The BUT in 1 month after OVX was significantly shorter than before OVX ( $P < 0.01$ ). The Schirmer test in 3 month after OVX decreased to 50% in comparison with before OVX. The corneal fluorescence showed the positive staining in 4 months after OVX and more serious in 5 months. The differences of BUT and Schirmer test showed a statistical significance between before and after treatment with systemic estrogen for 6 weeks ( $P < 0.05$ ). The expression of TGF- $\beta_1$  in lacrimal gland in systemic androgen treating group was higher than blank control group ( $20.24 \pm 3.99$  pmol/L vs  $6.23 \pm 1.09$  pmol/L) ( $P < 0.05$ ). There was no obvious difference in systemic estrogen group ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Androgen can promote lacrimal secretion and the expression of TGF- $\beta_1$  in lacrimal gland in OVX rats.

**Key words** keratoconjunctivitis sicca; estrogen; androgen; transforming growth factor- $\beta_1$

**摘要 目的** 探讨雌雄激素对去卵巢雌鼠泪腺中 TGF- $\beta_1$  表达的影响。 **方法** 3 个月龄雌性 Wistar 大鼠 64 只, 随机分为正常对照组 8 只、假手术组 8 只、实验组 48 只。实验组行双侧卵巢切除术 (OVX)。分别于术前及术后第 1、2、3、4、5 个月行泪液分泌量 (Schirmer 试验)、泪膜破裂时间 (BUT) 检查。于术后 5 个月将实验组按随机数字表法分组, 分别全身及局部给予玉米油、苯甲酸雌二醇、丙酸睾酮, 观察给药 6 周后 Schirmer 试验、BUT 结果, 并取其泪腺检测 TGF- $\beta_1$  的浓度。 **结果** OVX 术后 5 个月大鼠血清雌二醇水平及睾酮水平均降低 ( $P < 0.05$ )。术后 1 个月 BUT 较术前缩短 ( $P < 0.01$ ); 术后 3 个月 Schirmer 试验结果较术前缩短 50% ( $P < 0.01$ )。全身雌激素治疗 6 周后 BUT 缩短 ( $P < 0.01$ ); Schirmer 试验结果缩短 ( $P < 0.05$ )。全身雄激素治疗 6 周后 BUT 延长 ( $P < 0.05$ ), Schirmer 试验结果延长 ( $P < 0.05$ ); 泪腺中 TGF- $\beta_1$  浓度为 ( $20.24 \pm 3.99$ ) pmol/L, 较空白对照组 ( $6.23 \pm 1.09$ ) pmol/L 升高 ( $P < 0.01$ )。 **结论** 雄激素促进去卵巢雌鼠泪液分泌及泪腺中 TGF- $\beta_1$  的表达。

**关键词** 干眼; 雌激素; 雄激素; 转移生长因子- $\beta_1$

**分类号** R 777.2 **文献标识码** A **文章编号** 1003-0808(2009)04-0307-05

本课题为河北省自然科学基金资助 (C2006000841)

作者单位: 050051 石家庄, 河北医科大学第三医院眼科 (赵萍, 博士研究生, 现在河北医科大学第四医院眼科, 石家庄 050011)

通讯作者: 宋秀君 (Email: xiujuns2000@yahoo.com.cn)

干眼是眼科常见疾病之一,女性患病率明显高于男性。Mathers 等<sup>[1]</sup>首先发现绝经期的妇女随着性激素水平的下降,泪液的产生也随之减少。但是由于雌激素过剩或不足还是雄激素的缺乏和/或雌雄激素之间的不平衡导致干眼尚有争议<sup>[2]</sup>。转化生长因子- $\beta_1$  (transforming growth factor- $\beta_1$ , TGF- $\beta_1$ ) 是一种多功能的细胞因子,在抑制炎症细胞的活化和增生中起重要作用<sup>[3-4]</sup>。本研究探讨了雌雄激素对去卵巢雌鼠泪腺中 TGF- $\beta_1$  表达的影响。

### 1 材料与方法

#### 1.1 材料

**1.1.1 实验动物及分组** 清洁级健康成年雌性性成熟 Wistar 大鼠 64 只,3 个月龄,体重 230 ~ 250 g (河北医科大学动物中心提供)。喂养于无致病菌的恒温条件下,自动引水瓶给水。随机数字表法将动物分为正常对照组 (A 组) 8 只、假手术组 (B 组) 8 只和实验组 48 只。将实验组大鼠行双侧卵巢切除术 (ovariectomy, OVX)。10% 水合氯醛 3 mL/kg 腹腔注射麻醉,做腹正中切口,切除双侧卵巢,并送组织病理学检查。B 组只打开腹腔,不切除卵巢。OVX 术后 5 个月用随机数字表法将实验组动物随机分为空白对照组 (C)、赋形剂组 (D)、全身雌二醇治疗组 (E)、雌二醇点眼组 (F)、全身睾酮治疗组 (G)、睾酮点眼组 (H),每组 8 只。D 组给予玉米油 100  $\mu$ L 皮下注射每 3 d 一次;E 组给予苯甲酸雌二醇 200  $\mu$ g/kg 稀释于 100  $\mu$ L 玉米油中皮下注射每 3 d 一次;F 组苯甲酸雌二醇点眼,每日 4 次;G 组肌内注射 3.75 mg/kg 丙酸睾酮每 3 d 一次;H 组给予 2.5% 丙酸睾酮点眼,每日 4 次。术后 6 周处死所有大鼠,摘取泪腺,置于液氮中保存。

**1.1.2 主要试剂及设备** 苯甲酸雌二醇 1 mg/mL、丙酸睾酮 25 mg/mL (天津金耀氨基酸有限公司);Schirmer 试纸 (天津晶明新技术开发有限公司);全自动酶联免疫发光分析仪 (美国雅培公司);裂隙灯 (YZ5S) 及眼前节照相系统 (苏州六六视觉科技有限公司);大鼠 TGF- $\beta_1$  ELISA 试剂盒 (美国 Santa Cruzs 公司);DY89-II 型高速电动匀浆机 (宁波新芝科技公司);Versa Max 酶标仪 (美国 Thermo 公司);SPX-1608 型生化培养箱 (上海福玛实验设备有限公司);DHG-9245B 型恒温鼓风干燥箱 (上海一恒科技有限公司)。

#### 1.2 方法

**1.2.1 泪液分泌及泪膜稳定性检查** 检查均由同一医师完成,每次检查时间、地点、照明亮度、温度和湿度均相同。所有实验动物分别于 OVX 前和 OVX 后 1、2、

3、4、5 个月及给药后 6 周行 Schirmer 试验、泪膜破裂时间 (break up time, BUT) 检查。根据 Fujihara 等<sup>[5]</sup>报道采用改良的 Schirmer 试验,将试纸裁成 1 mm  $\times$  17 mm,一端折弯 2.5 mm,置于下眼睑外侧 1/3 结膜囊内,其余部分悬垂于皮肤表面。闭眼,1 min 后测量滤纸被渗湿的长度 (不包括反折)。

#### 1.2.2 ELISA 法测定泪腺匀浆上清液中 TGF- $\beta_1$ 浓度

按照试剂盒说明配制洗涤液、底物工作液、标准品液,取泪腺组织冰上研磨,匀浆离心后取其上清液,按试剂盒说明加样。酶标仪上在 450 nm 波长处读取各孔的 OD 值,绘制标准曲线,换算出标准品及样品中 TGF- $\beta_1$  的浓度。

#### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计学软件进行统计学分析。计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,各组治疗前后的 Schirmer 试验及 BUT 结果的比较采用配对 *t* 检验;不同组的泪腺中 TGF- $\beta_1$  的表达和血清中性激素水平的总体比较采用单因素方差分析,各组间的两两比较采用 LSD-*t* 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

### 2 结果

#### 2.1 Schirmer 试验结果

实验组在 OVX 术后 3 个月 Schirmer 试验结果 (3.39  $\pm$  1.15) mm 较术前 (7.32  $\pm$  1.61) mm 下降 50%,与术前比较差异有统计学意义 (*P* < 0.01)。给药 6 周后 E 组 Schirmer 试验 (1.47  $\pm$  0.85) mm 较给药前 (2.19  $\pm$  1.01) mm 缩短 (*P* < 0.05)。G 组 (3.66  $\pm$  1.90) mm 较给药前 (2.38  $\pm$  1.20) mm 延长 (*P* < 0.05)。其余组治疗前后 Schirmer 试验结果比较,差异无统计学意义 (*P* > 0.05) (图 1)。

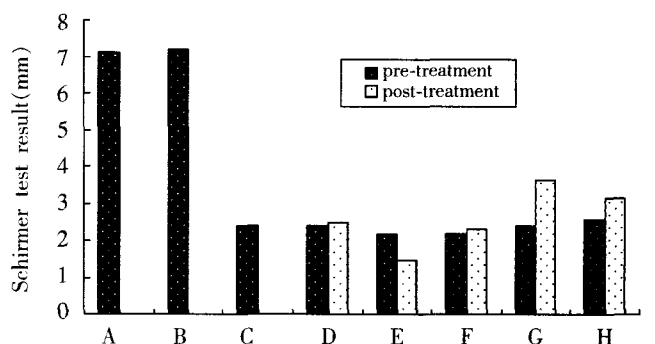


图 1 各组治疗前后 Schirmer 试验结果  $t_E = 2.23$ ,  $P_E < 0.05$ ;  $t_G = 2.71$ ,  $P_G < 0.05$  (配对 *t* 检验)

Fig. 1 The result of Schirmer test before and after treatment in different groups  $t_E = 2.23$ ,  $P_E < 0.05$ ;  $t_G = 2.71$ ,  $P_G < 0.05$  (Paired *t* test)

### 2.2 BUT 结果

OVX 术后 1 个月 BUT ( $9.98 \pm 1.00$ ) s 较术前 ( $10.53 \pm 0.79$ ) s 缩短 ( $P < 0.01$ )。给药 6 周后 E 组 BUT ( $3.65 \pm 0.55$ ) s 较给药前 ( $5.28 \pm 0.81$ ) s 缩短 ( $P < 0.01$ )。G 组 ( $6.03 \pm 1.48$ ) s 较给药前 ( $5.08 \pm 0.40$ ) s 延长 ( $P < 0.05$ )。其余组治疗前后 BUT 结果比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ) (图 2)。

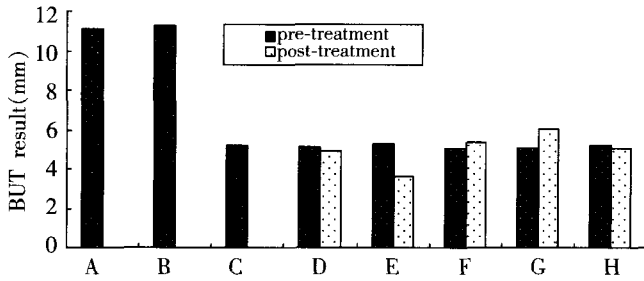


图 2 各组治疗前后 BUT 试验结果  $t_E = 6.59, P_E < 0.01$ ;

$t_C = 2.16, P_C < 0.05$  (配对  $t$  检验)

Fig. 2 The result of BUT before and after treatment in different groups

$t_E = 6.59, P_E < 0.01$ ;  $t_C = 2.16, P_C < 0.05$  (Paired  $t$  test)

### 2.3 泪腺中 TGF- $\beta_1$ 因子的表达

A 组泪腺匀浆上清液中 TGF- $\beta_1$  浓度为 ( $5.55 \pm 2.07$ ) pmol/L, C 组泪腺匀浆上清液中 TGF- $\beta_1$  浓度为 ( $6.23 \pm 1.09$ ) pmol/L, 各组用药后比较差异有统计学意义 ( $F = 41.31, P < 0.01$ ), G 组泪腺匀浆上清液中 TGF- $\beta_1$  浓度为 ( $20.24 \pm 3.99$ ) pmol/L, G 组与 C 组间比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。其余组与 C 组比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ) (图 3)。

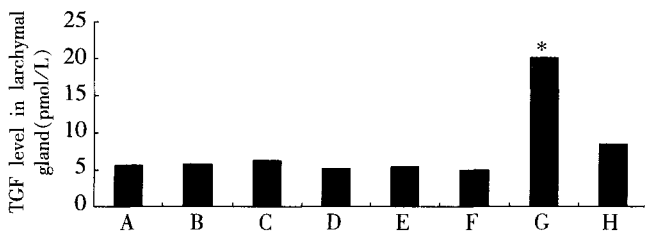


图 3 各组泪腺中 TGF- $\beta_1$  浓度  $F = 41.31, P < 0.01$ ; 与 C 组比较  $* P < 0.01$  (One-way ANOVA, SNK- $q$  检验)

Fig. 3 The result of TGF- $\beta_1$  after treatment in different groups  $F = 41.31, P < 0.01$ ;  $* P < 0.01$  vs group C (One-way ANOVA, SNK- $q$  test)

### 2.4 血清性激素水平

OVX 术后 5 个月大鼠血清雌二醇质量浓度 ( $23.00 \pm 3.78$ ) pg/mL 较术前 ( $44.38 \pm 9.78$ ) pg/mL 降低 ( $P < 0.01$ )。血清睾酮质量浓度 ( $1.87 \pm 0.15$ ) ng/mL

较术前 ( $2.42 \pm 0.26$ ) ng/mL 降低 ( $P < 0.05$ )。各组用药后血清雌激素质量浓度比较差异有统计学意义 ( $F = 9.30, P < 0.01$ ), 给药 6 周后 E 组血清雌激素水平上升为 ( $35.38 \pm 3.34$ ) pg/mL, 与 C 组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。各组用药后血清雄激素质量浓度比较差异有统计学意义 ( $F = 33.04, P < 0.01$ ), 给药 6 周后 G 组血清睾酮质量浓度上升为 ( $3.53 \pm 0.67$ ) ng/mL, 与 C 组比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ) (图 4, 5)。

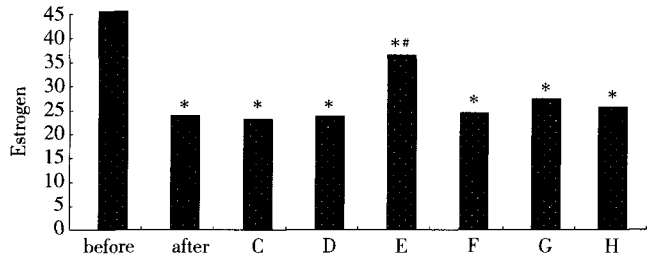


图 4 各实验组术后 5 个月血清雌激素质量浓度  $F = 9.30, P < 0.01$ ; 实验组术后 5 个月与术前比较  $* P < 0.01$ ; 给药 6 周后 E 组与 C 组比较  $\# P < 0.01$

Fig. 4 The level of estrogen in different groups  $F = 9.30, P < 0.01$ ;  $* P < 0.01$  vs before OVX,  $\# P < 0.01$  vs group C (One-way ANOVA, LSD- $t$  test)

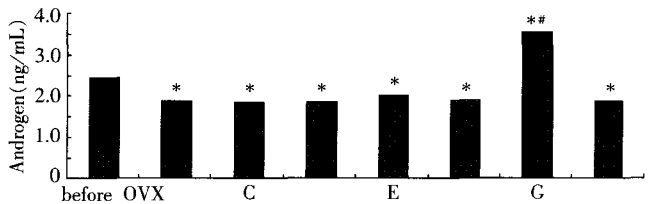


图 5 各组术后 5 个月血清雄激素质量浓度  $F = 33.04, P < 0.01$ ; 各组与术前比较  $* P < 0.01$ ; 给药 6 周后 G 组与 C 组比较  $\# P < 0.01$

Fig. 5 The level of androgen in different groups  $F = 33.04, P < 0.01$ ;  $* P < 0.01$  vs before OVX,  $\# P < 0.01$  vs group C (One-way ANOVA, LSD- $t$  test)

## 3 讨论

眼表、主泪腺和它们之间的神经连接由于密切的解剖和功能联系构成一个整体功能单位, 共同发挥对泪液分泌和泪膜形成的调控作用, 维护眼表健康, 任一环节的损害均可导致泪膜完整性和功能的破坏, 从而导致干眼<sup>[6]</sup>。近年来研究表明基于免疫的炎症反应是各种类型干眼发病的共同机制, 泪腺及眼表面的炎症可导致泪腺及眼表上皮细胞损伤及凋亡、泪液中水样液及黏液的分泌减少、而性激素水平的异常可能是导致此炎症反应发生的重要因素<sup>[7]</sup>。

由绝经、衰老、自身免疫性疾病、抗雄激素药物等引起雄激素缺乏的原因均可引起干眼<sup>[8]</sup>。动物实验表明雄激素水平对泪腺的分泌起着十分重要的作用<sup>[9]</sup>。本实验通过对性成熟雌性大鼠行 OVX, 模拟人工绝经状态, 结果显示术后 5 个月大鼠血清雌二醇和血清睾酮水平低于术前, 且泪液分泌量减少、泪膜稳定性下降, 而雄激素治疗后缓解, 雌激素治疗后加重。表明雄激素促进泪液分泌, 改善泪膜稳定性, 而雌激素加重泪液分泌减少, 降低泪膜稳定性。Azzarolo 等<sup>[10]</sup>的研究发现 OVX 术后兔眼出现泪腺功能的退化。这种退化是通过泪腺腺泡细胞与间质细胞的凋亡机制而导致腺体的萎缩和功能障碍的, 可以通过接受雄激素治疗而得到改善。雄激素可以有效地阻止泪腺的退化和炎性改变, 并增加泪腺的代谢活性和泪液分泌<sup>[10]</sup>。雌激素在一定程度上能影响泪腺功能, 但其机制尚不清楚<sup>[11]</sup>。雌激素可能会导致泪腺的退行性变, 使其代谢功能降低, 泪液分泌量减少<sup>[12]</sup>。Suzuki 等<sup>[13]</sup>也发现在人类角膜上皮细胞中 17 $\beta$ -雌二醇对炎性细胞因子和基质金属蛋白酶起正向调节作用, 应用雌激素药物可明显增加 IL-1 $\alpha$ 、IL-6、IL-8 及 MMP-2、7、9 的 mRNA 水平。而且这种效果在应用雌激素治疗的 6 h 和/或 24 h 后就观察到。

TGF- $\beta_1$  是一类具有多种生物活性的细胞因子, 参与调节细胞生长、分化等多种功能, 是免疫系统的主要抑制性分子<sup>[14]</sup>, 其对上皮细胞具有较明显的抑制作用, 对成纤维细胞及其他间叶组织来源的细胞均具有明显的刺激作用, 表现为胶原合成增加, 有利于组织修复及伤口愈合<sup>[15-16]</sup>。本研究结果显示全身雄激素治疗 6 周后泪腺中 TGF- $\beta_1$  浓度较空白对照组升高, 表明雄激素促进去卵巢雌鼠泪腺中 TGF- $\beta_1$  的表达。考虑雄激素通过促进泪腺中 TGF- $\beta_1$  的表达, 从而抑制泪腺的炎症反应, 促进泪液分泌。雄激素不但可以通过细胞因子 TGF- $\beta_1$  对眼的免疫反应进行调节, 而且还可以抑制泪腺的免疫性损害, 最终达到减轻泪腺炎症的目的<sup>[17]</sup>。Toda 等<sup>[18]</sup>研究发现雄激素治疗能增强雌性 MRL/lpr 鼠泪腺组织中 TGF- $\beta_1$  mRNA 的表达, 促进 TGF- $\beta_1$  蛋白的聚集, 而且 TGF- $\beta_1$  浓度的升高能降低泪腺组织中 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  mRNA 的水平。此外, 研究还发现泪腺组织中细胞因子 TGF- $\beta_1$  量的增加能促进泪腺 IgA 的分泌量<sup>[19]</sup>。雄激素可刺激大鼠腺泡细胞合成和分泌小片显著增加, 促进 IgA 在泪腺组织中的聚集, 加速这些蛋白在泪液中的转运和聚集, 这说明雄激素对眼分泌免疫系统有调节作用<sup>[20]</sup>。

本实验通过切除大鼠双侧卵巢并予以雌雄激素治

疗, 证实雄激素通过促进去卵巢雌鼠泪腺中 TGF- $\beta_1$  的表达, 抑制泪腺炎症反应、促进泪液分泌, 为临床上雄激素治疗绝经后妇女干眼提供理论依据。然而, 性激素在干眼治疗中的作用机制以及其用药途径、用药剂量还有待于进一步的研究。

## 参考文献

- Mathers WD, Stovall D, Lane JA, et al. Menopause and tear function; the influence of prolactin and sex hormones on human tear production [J]. *Cornea*, 1998, 17(4): 353 - 358
- Versura P, Campos EC. Menopause and dry eye. A possible relationship [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2005, 20(5): 289 - 298
- Massague J. TGF signal transduction [J]. *Annu Rev Biochem*, 1998, 67(7): 753 - 791
- Assoian RK, Komoriya A, Meyers CA, et al. Transforming growth factor-beta in human platelets [J]. *J Biol Chem*, 1983, 258: 7155 - 7160
- Fujihara T, Murakami T, Fujita H, et al. Improvement of corneal barrier function by the P2Y2 agonist INS365 in a rat dry eye model [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001, 42: 96 - 100
- Stern ME, Beuerman RW, Fox RI, et al. The pathology of dry eye: the interaction between the ocular surface and lacrimal glands [J]. *Cornea*, 1998, 17: 584 - 589
- 张梅. 干眼症的眼表改变及发病机制的研究进展 [J]. *中国眼耳鼻喉科杂志*, 2002, 2: 252 - 255
- 刘祖国, 杨文照. 干眼症的发病机制 [J]. *眼科*, 2005, 14: 342 - 345
- Azzarolo AM, Mircheff AK, Kaswan RL, et al. Androgen support of lacrimal gland function [J]. *Endocrine*, 1997, 6: 39 - 45
- Azzarolo AM, Wood RL, Mircheff AK, et al. Androgen influence on lacrimal gland apoptosis, necrosis, and lymphocytic infiltration [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1999, 40(3): 592 - 602
- Labrie F, Belanger A, Cusan L, et al. Marked decline in serum concentrations of adrenal C19 sex steroid precursors and conjugated androgen metabolites during aging [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82: 2396 - 2402
- Schaumburg DA, Buring JE, Sullivan DA, et al. Hormone replacement therapy and dry eye syndrome [J]. *J Am Med Assoc*, 2001, 286: 2114 - 2119
- Suzuki T, Sullivan DA. Estrogen stimulation of proinflammatory cytokine and matrix metalloproteinase gene expression in human corneal epithelial cells [J]. *Cornea*, 2005, 24(8): 1004 - 1009
- Maluccio M, Sharma V, Lagman M, et al. Tacrolimus enhances transforming growth factor-beta 1 expression and promotes tumor progression [J]. *Transplantation*, 2003, 76(3): 597 - 602
- Press NS, Perillo E. TGF- $\beta_2$  and TGF- $\beta_3$  immunoreactivity within the ciliary epithelium [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1994, 35: 453 - 457
- Kane CJ, Hebda PA, Mansbridge JN, et al. Direct evidence for spatial and temporal regulation of transforming growth factor beta 1 expression during cutaneous wound healing [J]. *J Cell Physiol*, 1991, 148(1): 157 - 173
- Sullivan D, Edwards JA. Androgen stimulation of lacrimal gland function in mouse models of Sjögrens syndrome [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 1997, 60: 237 - 245
- Toda I, Sullivan BD, Wickham LA, et al. Gender- and androgen-related influence on the expression of proto-oncogene and apoptotic factor mRNAs in lacrimal glands of autoimmune and non-autoimmune mice [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 1999, 71: 49 - 61
- Ehrhardt RO, Strober W, Harriman GR. Effect of transforming growth factor (TGF)- $\beta_1$  on IgA isotype expression: TGF- $\beta_1$  induces a small

increase in sIgA + B cells regardless of the method of B cell activation [J]. J Immunol, 1992, 148(12): 3830 - 3836

- 20 Sullivan DA, Allansmith MR. Hormonal influence on the secretory immune system of the eye: androgen modulation of IgA levels in tears of rats [J]. J Immunol, 1985, 134: 2978 - 2982

(收稿: 2008-11-24 修回: 2009-02-21)

(本文编辑: 王莉红)

## · 病例报告 ·

# LASIK 术后急性皮质类固醇性高眼压二例

牟章兵 朱 晋 谢艾芮

糖皮质激素滴眼液是准分子激光原位角膜磨镶术(Laser in situ keratomileusis, LASIK)术后的常用药物,在减轻炎症反应、预防屈光回退和弥漫性层间角膜炎(diffus lamellar keratitis, DLK)等方面起重要作用,但长期使用可导致皮质类固醇性高眼压<sup>[1-2]</sup>。LASIK 术后皮质类固醇性高眼压的临床表现比普通患者更复杂,现将近期诊治的 LASIK 术后急性皮质类固醇性高眼压 2 例报道如下。

患者 1, 女, 29 岁, 因“LASIK 术后 8 d 双眼胀痛、视力下降, 伴头痛、恶心呕吐 2 d”就诊。手术前屈光度右眼 -11.25 D, 左眼 -10.00 D, 最佳矫正视力均为 5.0; 双眼角膜厚度均为 535  $\mu\text{m}$ , 眼压均为 14.57 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)。LASIK 手术采用 Moria M290 刀制作角膜瓣(理论厚度 110  $\mu\text{m}$ ), 剩余基质床厚度右眼 300  $\mu\text{m}$ , 左眼 308  $\mu\text{m}$ (角膜瓣与基质床厚度之比约为 1/3), 手术顺利。术后第 1 d 裸眼视力均为 4.9, 给予典必殊、泪然和潇莱威滴眼液点眼。就诊时双眼裸眼视力均为 4.6, 矫正无助, 指测眼压均为  $T_{n+3}$ , 睫状充血, 角膜瓣明显水肿(与基质床厚度之比约为 2/3), 弥漫性角膜层间灰白色颗粒状浸润, 角膜瓣与基质床之间的潜在间隙明显, 前房不浅, 房角不窄, 房水闪辉阴性。诊断: 双眼 LASIK 术后皮质类固醇性高眼压。给予 20% 甘露醇静脉点滴, 醋甲唑胺和氯化钾缓释片口服、0.25% 马来酸噻吗咯尔和 1% 布林佐胺滴眼液点眼治疗。治疗后 2 d 眼部胀痛和头痛症状消失, 裸眼视力右眼 4.7, 左眼 4.9, 指测眼压双眼均为  $T_n$ , 睫状充血和角膜瓣水肿基本消失, 层间颗粒状浸润明显减轻。停用 20% 甘露醇, 醋甲唑胺和氯化钾缓释片继续治疗 3 d, 滴眼液继续用 1 周。治疗后 2 周裸眼视力均为 4.9, 指测眼压均为  $T_n$ , 角膜瓣水肿和层间颗粒状浸润完全消失。

患者 2, 男, 20 岁, 因“LASIK 术后 6 d 双眼胀痛、视力下降, 伴头痛 1 d”就诊。手术前屈光度右眼 -4.50 D, 左眼 -4.25 D, 最佳矫正视力均为 5.0, 双角膜厚度均为 518  $\mu\text{m}$ , 眼压均为 14.57 mmHg。手术情况同患者 1, 剩余基质床厚度右眼 343  $\mu\text{m}$ , 左眼 340  $\mu\text{m}$ , 术后第 1 d 裸眼视力均为 5.0, 术后处理同患者 1。就诊时裸眼视力右眼 4.2, 左眼 4.7, 矫正无助, 指测眼压均为  $T_{n+3}$ , 角膜瓣、层间、前房情况及诊断同患者 1, 给予醋甲唑胺和氯化钾缓释片口服、0.25% 马来酸噻吗咯尔和 1% 布林佐胺滴眼液点眼治疗。治疗后 1 d 眼部胀痛和头痛症状消

失, 裸眼视力右眼 5.0, 左眼 4.9, 指测眼压均为  $T_{n+1}$ , 角膜瓣水肿基本消失, 层间颗粒状浸润明显减轻, 醋甲唑胺和氯化钾缓释片继续用 4 d, 滴眼液继续用 1 周。治疗后 1 周裸眼视力右眼 5.1, 左眼 5.0, 指测眼压均为  $T_n$ , 角膜瓣水肿和层间颗粒状浸润完全消失。

典必殊滴眼液是将抗生素(妥布霉素)和激素(地塞米松)合二为一, 是许多眼病或眼科手术前后的常用药物, 曾有短期使用引起高眼压的报道<sup>[3]</sup>。与普通高眼压患者相比, LASIK 术后皮质类固醇性高眼压具有明显特殊性, 庞辰久等<sup>[4]</sup>将其分为普通型、上皮水肿型、层间积液型、DLK 型和角膜扩张型 5 种类型。上述 2 例均是 LASIK 术后 1 周内应用典必殊滴眼液所致的急性皮质类固醇性高眼压, 具有以下特点: (1) 眼部胀痛、视力急剧下降, 头痛伴(或不伴)恶心呕吐; (2) 角膜瓣明显水肿, 几乎增厚一倍; (3) 层间弥漫性颗粒状浸润, 呈 DLK 表现; (4) 眼压极高( $T_{n+3}$ )。考虑到角膜瓣水肿明显, 为避免角膜瓣裂开或移位, 选择指测眼压, 若能使用非接触式眼压计测得具体的眼压数值, 该病的诊断和治疗会更加明确。

但角膜瓣水肿和层间颗粒状浸润并非 LASIK 术后皮质类固醇性高眼压独有的特征, DLK 也可能伴有角膜瓣水肿, 并且二者的治疗方法截然相反, 所以两者的鉴别诊断显得尤其重要。其鉴别要点为 DLK 的症状一般较轻, 可无自觉症状或仅有轻微或中度眼部疼痛、异物感、畏光流泪, 无明显结膜充血或睫状充血, 无头痛或恶心呕吐症状<sup>[5]</sup>; 眼压一般不高; 伴角膜瓣水肿的 DLK 属于严重病例, 此时可伴有房水闪辉等前房反应。一旦考虑皮质类固醇性高眼压, 应立刻停用激素类滴眼液, 局部或(和)全身应用降压药物治疗, 若诊治及时, 预后一般较好。

### 参考文献

- 1 杜之渝, 牟章兵, 晏丕松, 等. LASIK 术后激素性高眼压的预测 [J]. 中国医学理论与实践, 2004, 14(5): 628 - 629
- 2 晁明伦, 王红民. LASIK 术后激素性青光眼 280 例分析 [J]. 中国误诊学杂志, 2007, 7(25): 6074 - 6075
- 3 刘秋月, 陶海, 贺冰, 等. 典必殊滴眼液短期内致激素性高眼压 2 例 [J]. 眼科新进展, 2007, 27(7): 559 - 560
- 4 庞辰久, 王丽娅, 宋晓虹, 等. LASIK 术后皮质类固醇性高眼压临床分型 [J]. 眼科新进展, 2007, 27(11): 847 - 849
- 5 陆文秀. 全国医用设备(准分子激光)使用人员上岗考试指南 [M]. 北京: 中华医学会继续教育部, 2005: 175

(收稿: 2008-11-28)

(本文编辑: 王莉红)