

常规眼科技术在干眼症检查方面的拓展应用

庄 宏 综述 徐建江 审校

Extended application of routine ophthalmic technology in dry eye

Zhuang Hong, Xu Jianjiang. Department of Ophthalmology, Eye & ENT Hospital of Fudan University, Shanghai 200031, China

Abstract Dry eye is a most common external eye disease in clinic and it can cause ocular discomfort and visual disturbance. The conventional examinations for dry eye have some shortcomings, for example, high variability and insufficient association with symptoms. Recently, routine ophthalmic technologies play more extending roles in evaluation of dry eye, including corneal topography, wavefront aberrometer, optical coherence tomography(OCT) and confocal microscope. Corneal topography and wavefront aberrometer could be used to evaluate the stability of tear film and visual function. OCT could image tear meniscus directly, and confocal microscope could observe histopathology of ocular surface in vivo. The studies on ophthalmic technologies in dry eye make us deepen the understanding of pathophysiology of dry eye and also provide new diagnostic approaches.

Key words dry eye; corneal topographe; wavefront aberromete; OCT; confocal microscope

摘要 干眼症是临床最常见的眼表疾病,易引起眼部不适和视觉障碍。传统干眼症检查方法存在变异性大、与眼部不适症状相关性欠佳等不足。近年来,常规眼科检查包括角膜地形图、波前像差、光学相干断层扫描技术(OCT)及共焦显微镜检查等,被拓展应用于干眼症的检查,一方面加深了对干眼症病理生理学的认识,另一方面也为诊断评估干眼症提供了新的方法。就角膜地形图、波前像差、OCT及共焦显微镜在干眼症检查方面的拓展应用进行综述。

关键词 干眼症; 角膜地形图; 波前像差; 光学相干断层扫描技术; 共焦显微镜

分类号 R 777 **文献标识码** A **文章编号** 1003-0808(2009)11-1050-04

干眼症是由于泪液质或量的异常引起泪膜不稳定和眼表损害而致眼部不适和视觉障碍的多因素疾病。国外流行病学调查显示在65岁以上人群中干眼症患者病率高达15%,是临床上最常见的眼表疾病之一^[1]。然而干眼症传统检查如泪液分泌试验、泪膜破裂时间,存在变异性大、与眼部不适症状相关性欠佳等不足^[2-3]。近年来,常规眼科检查包括角膜地形图、波前像差、光学相干断层扫描技术(optical coherence tomography, OCT)及共焦显微镜,被拓展应用于干眼症的检查,加深了对干眼症病理生理学的认识,也为诊断评估干眼症提供了新的方法。

1 角膜地形图仪

泪膜不仅有营养、保护眼表的作用,而且在角膜表面形成光滑的光学界面,有益于获得清晰的视网膜成

像。而干眼患者常有视物模糊、视力波动,并因此影响正常的生活和工作。作为临床上常规测量角膜形态的角膜地形图仪,利用Placido盘原理,测量角膜的曲率、屈光度,并经软件分析获得角膜表面规则指数(surface regularity index, SRI)、表面不对称指数(surface asymmetry index, SAI)等参数。SRI、SAI值高,说明角膜表面规则性差,往往角膜预测视力(potential visual acuity, PVA)低。许多研究者采用角膜地形图仪检查干眼患者,以了解其角膜表面规则性情况。

刘祖国等^[4]应用角膜地形图仪检测正常人及干眼患者,并分析干眼患者点用人工泪液前后角膜表面规则性及预测视力的变化。研究中观察到干眼患者的SRI值(约为1.3)和SAI值(约为1.0)较正常人(均约为0.3)均明显升高,而PVA值则明显降低,点用人工泪液后各指标均得到改善。Kojima等^[5]亦观察到干眼患者上下泪点栓塞2周后,SRI和SAI值降低。Huang等^[6]在测量干眼患者和正常人点用人工泪液前后SRI和SAI变化的同时,测量空间对比敏感度、眩光

作者单位:200031 上海,复旦大学附属眼耳鼻喉科医院眼科
通讯作者:徐建江 (Email: jianjiangxu@126.com)

失能值等视功能情况的变化。研究发现伴点状角膜上皮病变的严重干眼患者较轻度干眼患者和正常人角膜表面不规则性显著增加,同时伴随对比敏感度下降,眩光失能值升高,而在点用人工泪液后视功能得到改善。de Paiva 等^[7]详细探讨了源于角膜地形图仪测量的参数(包括 SRI、SAI、PVA)与干眼症状评分、角膜荧光染色等检查评估的相关性,发现 SRI、SAI 与角膜荧光染色,以及 SRI、PVA 与干眼患者视物模糊症状均显示较强相关性。

以上研究表明,干眼患者由于泪膜不稳定和角膜上皮缺损引起的角膜表面不规则性增加,可能是导致此类患者视觉障碍的原因。SRI 和 SAI 可以作为诊断干眼症的参考指标,并可用于评价干眼症的严重程度及治疗效果。此外,有学者动态测量瞬目后角膜表面形态的变化,发现 SRI、SAI 及 PVA 的变化呈时间依赖性。而干眼患者泪膜破裂时间(BUT)短,瞬目后角膜表面迅速不规则化,PVA 降低^[5,8]。这能解释干眼患者为何在驾车、阅读等注视状态下,视力易波动。

值得关注的是,Goto 等^[9]在利用角膜地形图仪动态检测角膜表面形态变化的基础上,根据瞬目后角膜屈光度的改变判断 BUT 及泪膜破裂面积比(BUA),研发了新型泪膜稳定性分析方法(tear film stability analysis system, TSAS)。该方法具有客观、非接触的优势,且与传统荧光素 BUT 测量(敏感度 75%)相比,该方法对于干眼患者具有更高的阳性检出率(BUT 为 97.5%,BUA 为 95%)^[10],目前已被广泛应用到角膜屈光手术前后泪膜稳定性分析等临床实践中。

2 波前像差仪

波前像差的客观测量仪器多基于 Hartmann-Shack 原理设计。波前像差测量被广泛应用于角膜屈光手术的术前检查,以求达到个体化角膜切削,改善术后视功能。

由于空气-泪膜界面折光系数存在显著差异,泪膜形成眼屈光系统中折光力最强的部分,然而泪膜是动态变化的,泪膜破裂会影响到眼球的光学性能。因此研究者们越来越多地关注干眼对波前像差的影响。Montés-Micó 等^[11]应用波前像差仪检测正常人及干眼患者,观察到干眼患者眼球总高阶像差、慧差、球差均较正常人升高。研究中所使用的人工泪液可减少眼球像差,且能维持 10 min 以上^[12]。Huang 等^[13]亦观察到准分子激光原位角膜磨镶术后干眼患者下泪点栓塞 1 个月后,像差降低,视力得到改善。

以上研究表明,干眼患者由于泪膜不稳定,易干燥

破裂,容易诱导眼球像差产生从而影响正常视功能。波前像差测量有潜力成为诊断干眼症和评价治疗效果的客观方法。

通过对 BUT 处于一定范围(6~15 s)的人群瞬目后不同时间眼球像差的测量,Montés-Micó 等^[14]发现瞬目后人眼像差随时间延迟而增大,提示泪膜破裂对像差的影响。Koh 等^[15]对正常人眼球像差进行动态测量,发现像差动态变化曲线并非一致,而是分为不同类型,主要包括稳定型(stable type)、微波型(small fluctuation type)和锯齿形(sawtooth type),其中锯齿形即瞬目后像差表现为上升趋势,与 Montés-Micó 等^[14]的报道相似。Koh 等^[15]根据原有研究结果,猜测正常人中像差变化呈锯齿形者,有干眼症倾向。然而在随后对不同严重程度干眼患者的研究中,尽管伴角膜中央点状上皮病变的严重干眼患者在瞬目后各时间点像差均较轻度干眼患者高,但 Koh 等^[16]在 2 组患者中均未能观察到预想的瞬目后眼球像差呈锯齿状变化。由此可见波前像差受多种不确定因素影响,泪膜动态变化与像差的对应关系尚需进行深入研究。

3 光学相干断层扫描技术

OCT 采用近红外光束为相干光源,以光学组织切片形式使视网膜清晰成像。其非接触操作和高分辨率的优点促使许多学者尝试将其应用于眼前段的成像,并且在泪液形态学的研究中占据重要地位。

角膜前泪膜厚度很薄,其精确测量十分困难。以往报道的各种测量方法,所测泪膜厚度值为 3~45 μm ,争议颇大。Wang 等^[17]认为 OCT 角膜测厚实际包含泪膜厚度在内,而佩戴硬性角膜接触镜后的 OCT 成像可鉴别真实角膜边界,从而可利用 OCT 间接测量泪膜厚度,所得值约为 3 μm ,尚处于以往其他方法测量值的范围内。

泪河是角膜前泪膜的储蓄池,测量泪河高度(tear meniscus height, TMH)能够反应总的泪液量。Jones 等^[18]首先报道了 OCT 能够对下泪河清晰成像并进行 TMH 测量,他们利用 OCT 观察不同类型人工泪液使用后 TMH 的变化情况,发现凝胶型人工泪液相对于液体型人工泪液能够较长时间地维持 TMH。Johnson 等^[19]将 TMH 的不同测量方法进行比较,研究表明 OCT 测量法与裂隙灯适配光学测厚计及荧光视频采集等方法具有较好的一致性。OCT 测量值略低,可能是因为 OCT 为非侵犯性测量方法,不会刺激泪液的反射性分泌。Savini 等^[20]对浆液缺乏型干眼患者和正常人的下泪河进行 OCT 观察,发现干眼患者 TMH(平均

值为 0.13 mm) 明显小于正常人 (0.25 mm), 且 TMH 降低程度与浆液缺乏程度相关。可见, OCT 对 TMH 的测量值可以作为干眼症诊断的客观指标。

干眼患者眼睛干涩、异物感等不适症状通常在夜晚以及清晨醒来时加重。Srinivasan 等^[21]对轻中度干眼患者和正常人的 TMH 进行 OCT 全天监测, 发现无论干眼或正常人, 其 TMH 从早晨到夜晚均逐渐变小。此结果符合干眼患者夜晚症状加重的表现。然而, Bitton 等^[22]对干眼患者和正常人夜晚睡前和清晨醒来后不同时间 TMH 的 OCT 测量, 意外观察到清晨刚醒来时 TMH 增大, 推测可能是刚醒来睁眼时, 光线等环境因素刺激眼表神经引发的泪液反射性分泌所致。

随着 OCT 技术的发展, 近期推出的眼前节 OCT, 对眼前节成像具有更深的穿透力和更高的分辨率。Wang 等^[23]研究人工泪液在眼表面的动态分布, 观察到人工泪液使用后泪膜厚度和 TMH 均迅速增加, 且两者显著相关。Palakuru 等^[24]研究表明前节 OCT 测量具有良好的可重复性, 通过前节 OCT 的连续记录, 可以直观地显示正常瞬目和延缓瞬目对泪膜和上下泪河分布的不同影响。

4 共焦显微镜

共焦显微镜能够从细胞水平活体观察眼部组织, 最初多被应用于角膜病的诊断和治疗。由于其具有无创、快速、高放大倍率等优点, 共焦显微镜被应用于泪膜和干眼症眼表病理学的研究。Mathers 等^[25]报道共焦显微镜可通过观察泪膜杂质、泪膜干燥斑、脂质层相对厚度以及脂质层干涩条纹类型, 进行泪膜质量的评估。随着共焦显微镜的不断改进, Stonecipher 等^[26]采用非接触式共焦显微镜, 对正常人和不同严重程度干眼患者泪膜进行研究, 结果表明非接触式共焦显微镜能够清晰显示泪膜杂质、脂质层等情况。泪膜的共焦显微镜观察结果同干眼主观症状及荧光素 BUT 相符合, 即随干眼程度加重, 可观察到泪膜杂质增多、脱屑上皮细胞增多、脂质层变薄以及泪膜易破裂。

干眼患者眼表面的活体共焦研究, 加深了人们对干眼中存在的眼表损伤的认识。共焦显微镜下可观察到干眼患者角膜上皮细胞和基底下神经纤维丛的病理改变^[27-29]。一方面, 表层角膜上皮细胞密度下降, 大小不均, 高反光细胞增多(可能为脱屑上皮细胞), 且 Sjögren 综合征(Sjögren syndrome, SS)患者常见前部基质细胞呈激活态。另一方面, 基底下神经纤维数量和密度下降, 并伴随神经形态的改变, 出现异常扭曲和神经串珠增多。SS 较非 SS 干眼患者神经形态改变更显著。

Benítez del Castillo 等^[30]研究表明基底下神经纤维数量和密度下降, 是干眼患者因角膜知觉迟钝而生理反射性泪液分泌减少的解剖基础。神经串珠、出芽以及神经扭曲被认为是神经代谢旺盛的特征, 提示干眼患者眼表神经存在再生现象。张梅等^[31]观察到干眼患者上皮基底下神经数量不减反增, 与之前报道不一致。这可能与干眼症进程的不同阶段有关, 从初期(代偿期)神经分支增多、相互吻合到末期(失代偿期)神经数量减少, 可见神经断裂。此外, 在共焦显微镜下, SS 和非 SS 干眼患者的角膜上皮和前部基质均可见圆形高反光结构, 很可能为炎性细胞, 提示干眼患者眼表面存在炎症反应。

经典角膜共焦显微镜以卤光灯为光源, 近期推出的激光扫描角膜共焦显微镜对周边角膜、角膜缘及结膜组织的成像具有更高的对比度和分辨力, 且有能力鉴别结膜杯状细胞^[32]。激光共焦显微镜对干眼症的研究, 将有助于更全面地了解干眼患者眼表角膜结膜组织的病理改变^[33]。并且, 激光共焦显微镜能够清晰地观察 SS 患者角膜树突状细胞的形态和分布数量, 从而可以活体监测其眼表局部的免疫状态^[34]。

5 结语

角膜地形图仪和波前像差仪对泪膜稳定性和视功能的评估、OCT 对泪液形态的直观成像以及共焦显微镜对眼表完整性的活体观察有助于对干眼症病理生理学的深入理解。并且, 角膜地形图仪、波前像差仪、OCT 及共焦显微镜均具有无创和可重复操作的特性, 有望成为干眼症诊断和疗效评估的有效手段。

参考文献

- 1 Schein OD, Munoz B, Tielsch JM, et al. Prevalence of dry eye among the elderly [J]. *Am J Ophthalmol*, 1997, 124(6): 723 - 728
- 2 Nichols KK, Mitchell GL, Zadnik K. The repeatability of clinical measurements of dry eye [J]. *Cornea*, 2004, 23(3): 272 - 285
- 3 Nichols KK, Nichols JJ, Mitchell GL. The lack of association between signs and symptoms in patients with dry eye disease [J]. *Cornea*, 2004, 23(8): 762 - 770
- 4 刘祖国, 谢玉环, 张梅, 等. 干眼病患者角膜表面规则性及人工泪液对角膜表面规则性的影响 [J]. *中华眼科杂志*, 2000, 36(2): 131 - 134
- 5 Kojima T, Ishida R, Dogru M, et al. A new noninvasive tear stability analysis system for the assessment of dry eyes [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004, 45(5): 1369 - 1374
- 6 Huang FC, Tseng SH, Shih MH, et al. Effect of artificial tears on corneal surface regularity, contrast sensitivity, and glare disability in dry eyes [J]. *Ophthalmology*, 2002, 109(10): 1934 - 1940
- 7 de Paiva CS, Lindsey JL, Pflugfelder SC. Assessing the severity of keratitis sicca with videokeratographic indices [J]. *Ophthalmology*, 2003, 110(6): 1102 - 1109
- 8 Goto E, Yagi Y, Matsumoto Y, et al. Impaired functional visual acuity of dry eye patients [J]. *Am J Ophthalmol*, 2002, 133(2): 181 - 186

- 9 Goto T, Zheng X, Klyce SD, et al. A new method for tear film stability analysis using videokeratography [J]. *Am J Ophthalmol*, 2003, 135(5): 607 - 612
- 10 Goto T, Zheng X, Okamoto S, et al. Tear film stability analysis system: introducing a new application for videokeratography [J]. *Cornea*, 2004, 23(8): S65 - 70
- 11 Montés-Micó R, Cáliz A, Alió JL. Wavefront analysis of higher order aberrations in dry eye patients [J]. *J Refract Surg*, 2004, 20(3): 243 - 247
- 12 Montés-Micó R, Cáliz A, Alió JL. Changes in ocular aberrations after instillation of artificial tears in dry-eye patients [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2004, 30(8): 1649 - 1652
- 13 Huang B, Mirza MA, Qazi MA. The effect of punctal occlusion on wavefront aberrations in dry eye patients after laser in situ keratomileusis [J]. *Am J Ophthalmol*, 2004, 137(1): 52 - 61
- 14 Montés-Micó R, Alió JL, Muñoz G, et al. Postblink changes in total and corneal ocular aberrations [J]. *Ophthalmology*, 2004, 111(4): 758 - 767
- 15 Koh S, Maeda N, Hirohara Y, et al. Serial measurements of higher-order aberrations after blinking in normal subjects [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006, 47(8): 3318 - 3324
- 16 Koh S, Maeda N, Hirohara Y, et al. Serial measurements of higher-order aberrations after blinking in patients with dry eye [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008, 49(1): 133 - 138
- 17 Wang J, Fonn D, Simpson TL, et al. Precorneal and pre- and post-lens tear film thickness measured indirectly with optical coherence tomography [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 44(6): 2524 - 2548
- 18 Jones L, Leech R, Rahman S, et al. A novel method to determine tear prism height [J]. *Optom Vis Sci*, 2002, 79: S252
- 19 Johnson ME, Murphy PJ. The agreement and repeatability of tear meniscus height measurement methods [J]. *Optom Vis Sci*, 2005, 82(12): 1030 - 1037
- 20 Savini G, Barboni P, Zanini M. Tear meniscus evaluation by optical coherence tomography [J]. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, 2006, 37(2): 112 - 118
- 21 Srinivasan S, Chan C, Jones L. Apparent time-dependent differences in inferior tear meniscus height in human subjects with mild dry eye symptoms [J]. *Clin Exp Optom*, 2007, 90(5): 345 - 350
- 22 Bitton E, Keech A, Jones L, et al. Subjective and objective variation of the tear film pre-and post-sleep [J]. *Optom Vis Sci*, 2008, 85(8): 740 - 749
- 23 Wang J, Aquavella J, Palakuru J, et al. Repeated measurements of dynamic tear distribution on the ocular surface after instillation of artificial tears [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006, 47(8): 3325 - 3329
- 24 Palakuru JR, Wang J, Aquavella JV. Effect of blinking on tear dynamics [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48(7): 3032 - 3037
- 25 Mathers WD, Lane JA, Zimmerman MB. Assessment of the tear film with tandem scanning confocal microscopy [J]. *Cornea*, 1997, 16(2): 162 - 168
- 26 Stonecipher KG, Green PT. Non-contact confocal microscopy of the tear film in unoperated eyes [J]. *J Refract Surg*, 2007, 23(4): 417 - 419
- 27 Tuominen IS, Kontinen YT, Vesaluoma MH, et al. Corneal innervation and morphology in primary Sjögren's syndrome [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 44(6): 2545 - 2549
- 28 del Castillo JMB, Wasfy MA, Fernandez C, et al. An in vivo confocal masked study on corneal epithelium and subbasal nerves in patients with dry eye [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004, 45(9): 3030 - 3035
- 29 Villani E, Galimberti D, Viola F, et al. The cornea in Sjögren's syndrome: an in vivo confocal study [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48(5): 2017 - 2022
- 30 del Castillo JMB, Acosta MC, Wassfi MA, et al. Relation between corneal innervation with confocal microscopy and corneal sensitivity with noncontact esthesiometry in patients with dry eye [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48(1): 173 - 181
- 31 张梅, 刘祖国, 罗丽辉, 等. Sjögren 综合征和非 Sjögren 水液缺乏性干眼患者角膜上皮基底神经的异常改变 [J]. *中华眼科杂志*, 2005, 41(10): 936 - 939
- 32 Leduc C, Dupas B, Ott-Benoist AC, et al. Advantages of the in vivo HRT2 corneal confocal microscope for investigation of the ocular surface epithelia [J]. *J Fr Ophthalmol*, 2004, 27(9 Pt 1): 978 - 986
- 33 Erdélyi B, Kraak R, Zhivov A, et al. In vivo confocal laser scanning microscopy of the cornea in dry eye [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2007, 245(1): 39 - 44
- 34 王世明, 陈蔚, 王勤美, 等. Sjögren 综合征患者的角膜激光共焦显微镜活体观察 [J]. *眼科研究*, 2008, 2(2): 149 - 152

(收稿:2009-03-17 修回:2009-09-22)

(本文编辑:尹卫靖)

读者·作者·编者

本刊对来稿的具体要求

1 文题 文题应简洁、特异、明确,具有可检索性,用恰当的词组反映文章的特定内容,不可过大或过小,一般不超过 20 个汉字。应尽量避免使用不太为同行熟知的符号、简称、缩写、商品名称等。论著和综述文章应有英文文题,放于中文文题之下,不超过 15 个实词。

2 作者 作者署名应符合 5 个条件:参与论证、参与研究、参与写作、能够答辩、承担责任。作者名次按对论文贡献的大小排序列于文题下方,一般不超过 8 名,并应在投稿时确定,在编排过程中不应再变更或增减。其他有贡献者可在文后列入志谢部分。有英文文题的论著和综述,应有全部作者姓名的汉语拼音,列于英文文题之下。作者中如有外籍作者,应征得本人同意,并附外籍作者同意刊登的信件。

3 作者单位 应以完成论文研究和写作的单位为作者单位。作者单位放于文章首页左下角,写法举例:“作者单位:450003 郑州,河南省眼科研究所(李×、王×);510630 广州,暨南大学医学院眼科(刘×)”。院所名体现城市名者不必重复,例如“100005 北京市眼科研究所”。文稿中只 1 名作者或几名作者同属一个单位者,只注邮政编码、城市、单位,不必注姓名。作者中第一作者的工作单位变更时,则用括号注出,例如:“(陈×,研究生,现在××医院眼科)”。作者单位的英文译名放在英文文题之下、作者姓名的汉语拼音之后。论文如属国家自然科学基金资助项目、省部级以上重点攻关课题或其他基金资助项目,请在首页左下脚注中注明“本课题为××基金资助(基金号:×××××)”,列在作者单位之前一行。来稿须有通讯作者及其 Email 地址,列在作者单位的后一行。

(本刊编辑部)