

泪腺解剖和功能的最新研究及其与干眼的关系

丁传庆

Departments of Cell & Neurobiology, Roski Eye Institute, University of Southern California, Los Angeles, CA 90033, USA

通信作者:丁传庆,Email:cding88@outlook.com

【摘要】 作为眼表系统的一个重要组成部分,泪腺及其分泌的泪液在维持眼表正常生理功能中的作用过去一直没有得到足够重视。越来越多的证据显示,泪腺在眼表的生理、病理过程中均发挥非常重要的作用,泪腺功能的异常参与干眼的发生和发展过程。作者研究团队近年来首次对泪腺解剖和功能进行了系统的基础研究,首次发现了泪腺导管上皮也具有分泌和再吸收能力,而且不同节段泪腺导管的功能有区别。我们在本文中试图从泪腺基本的解剖学、组织学、生理学和病理学角度阐述泪腺的功能以及其与干眼的关系,认为泪腺和泪腺导管的功能在干眼的发生和发展中具有重要影响,针对泪腺导管离子转运蛋白开发能够增加泪腺分泌的药物或方法对干眼的治疗有广阔的前景。

【关键词】 泪腺;泪腺导管;泪液;干眼;离子转运蛋白

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20200814-00588

Recent developments in lacrimal gland research and its implications in dry eye

Chuanqing Ding

Departments of Cell & Neurobiology, Roski Eye Institute, University of Southern California, Los Angeles, CA 90033, USA

Corresponding author: Chuanqing Ding, Email: cding88@outlook.com

【Abstract】 The lacrimal gland, as an essential component of the ocular surface system, along with its product, the tears, had not received sufficient attention in the past years. However, increasing evidence suggest that the lacrimal gland plays a critical role in maintaining the normal function of the eyes, and disruption of its function may lead to dry eye. In this review, the author tried to summarize the recent developments in lacrimal gland research and its role in the etiology and development of dry eye, particularly with our own research findings from lacrimal gland ducts. The author believes that more efforts should be directed to the lacrimal gland research, especially the ion transporters/channels in the lacrimal gland duct system, which may be used as targets in developing novel treatments for dry eye.

【Key words】 Lacrimal gland; Lacrimal gland duct; Tears; Dry eye; Ionic transporter/channel

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20200814-00588

人类的眼表由泪膜覆盖,这层泪膜可润滑、营养和保护眼表组织,在维持眼的正常生理功能中发挥极其重要的作用。泪膜主要由泪液形成,而泪液大部分由泪腺分泌,少部分来自其他腺体和组织,如副泪腺、麦氏腺、结膜杯状细胞等^[1]。泪液分泌不足或成分异常是引起干眼发生的因素之一,导致干涩、异物感、灼热感等眼部不适表现。干眼是眼科临床上常见的眼表疾病之一,患病率为总人口的 1%~2%,在一些特定人群,如老年人和孕妇等中患病率更高^[2]。干眼的发病机制多样,虽然研究者们提出了很多不同的假说和理论,但多数仅停留在研究阶段,还未形成共识。不同的研究者从不同的角度出发进行干眼发病机制研究,如

从神经支配、炎症、麦氏腺的角度等。作者在过去的 20 年中专注于泪腺研究,尤其是泪腺导管,试图从泪腺基本的解剖学、组织学、生理学和病理学角度来阐明泪腺的功能以及其与干眼的关系,得到了一些令人鼓舞的发现,本文将近年来这一领域的研究新进展,特别是结合本研究团队的一手资料进行阐述。

1 泪腺研究的现状和新进展

泪液对于眼功能的重要性过去一直没有受到足够重视,以至于泪腺的基本解剖结构、生理功能和分泌过程未得到完全阐明。作为一种上皮组织,泪腺主要由 2 种上皮细胞组成,即腺泡细胞和导管细胞,分别占泪

腺细胞总数的 80% 和 15%, 还包括一些淋巴细胞、浆细胞和巨噬细胞等。过去的研究大多认为, 泪腺功能主要源于腺泡细胞的作用, 即泪液由腺泡细胞分泌后顺着泪腺导管到达眼表组织, 在传输过程中泪腺导管仅起运输作用, 而其本身并不对其中的泪液起任何作用, 即这些导管既无分泌泪液的功能, 对导管中运输的泪液也没有吸收和调节功能。但本研究团队的研究却发现这些导管细胞在泪液的分泌和形成中也有十分重要的作用^[3-5], 它们不仅本身可以直接分泌泪液, 还可以对导管中正在传输的腺泡细胞分泌的泪液进行再吸收, 调节泪液的质和量, 影响泪液对眼表的保护作用。

学术界对于泪腺导管缺少统一的名称, 从而造成了混乱。鉴于此, 本研究团队最近首次系统阐述了泪腺导管的组成和结构, 并对其进行了标准化命名。我们发现泪腺的导管系统可以根据解剖学和组织学特点划分为不同节段, 每段都有其独特的结构和功能^[3], 在泪液的分泌中发挥不同作用, 加上结合腺泡细胞的作用, 从而确保了泪腺能够在不同的环境和功能状态下都能分泌足量达到功能需求的泪液。

我们发现泪腺的导管系统类似一个树状结构, 从其收集泪液的源头起由小至大可以分为 5 个节段, 即小叶内导管、小叶间导管、叶内导管、叶间导管和集液管^[3]。我们的组织学研究发现, 每一节段导管的形态学各有特点, 类似肾导管, 但这种差别并没有肾导管各个节段之间的差别大。采用实时荧光定量 PCR 法研究发现, 不同节段导管中所含有的离子转运蛋白和水通道蛋白 (aquaporin, AQP) 不同, 如 AQP4、AQP5、阴离子交换蛋白 3、 Na^+ - H^+ 交换剂 1 (Na^+ / H^+ exchanger isoform 1, NHE1)、 Na^+ - K^+ - Cl^- 通道、 K^+ - Cl^- 通道、囊性纤维化跨膜通道调节因子 (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR)、上皮细胞钠离子通道和 Na^+ - K^+ -ATP 酶。

每段肾小管的解剖结构有所不同, 其所含有的离子通道也不同, 这种差别决定了不同节段肾导管的功能差异, 从而保证了在不同生理状态下肾脏可以根据机体的不同需要而做出相应调整。泪腺的这些发现似乎也提示我们, 不同节段的泪腺导管也发挥着不同作用, 进而对泪液的分泌和功能产生不同的影响。这一发现可能会从根本上改变我们对泪腺分泌机制的认识, 并可能对开发新的干眼治疗手段产生深远的影响。

尽管干眼的确切机制尚无定论, 但目前国际上较为流行和受到重视的一个学说认为干眼与眼表组织炎症反应有关^[1-2], 炎症反应可导致组织的损伤和破坏, 进而引起功能障碍, 如泪腺的炎症可以导致泪液分泌

量减少, 而角膜上皮损伤则表现为荧光素染色阳性。泪腺炎症的一个典型例子就是干燥综合征 (Sjögren syndrome, SS) 患者泪腺和唾液腺的慢性炎症反应造成泪液和唾液的分泌减少, 进而导致眼干和口干。SS 是一种自体免疫性疾病, 虽然目前其确切的病因不明, 但其临床表现却很明确, 即泪腺和唾液腺中有大量的淋巴细胞浸润, 以 CD4^+ 的 T 细胞和 B 细胞为主。淋巴细胞浸润一般是从小静脉开始, 逐步在泪腺导管和血管周围形成炎症灶状。炎症灶中的免疫细胞可以释放很多促炎性细胞因子, 例如白细胞介素 (interleukin, IL)-1 β 和 IL-2、 γ -干扰素和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α), 导致腺体组织功能降低, 泪液分泌减少并引起干眼的各种临床症状。与其他自体免疫性疾病一样, SS 患者血液中也已经发现有各种自体免疫抗体, 如 Ro/SSA、La/SSB。这些 SS 的典型表现在一些常用的 SS 动物模型中均已得到证实, 如非肥胖性糖尿病 (non-obese diabetic, NOD)、NZB/NZW 小鼠、MRL/lpr 小鼠以及本研究团队建立的兔 SS 模型^[6]。

本研究团队首次用实验兔建立 SS 动物模型, 相较于小鼠, 兔的泪腺和人类的泪腺在结构和功能上更为接近, 因而该模型的成功建立对于 SS 型干眼的研究有重要意义^[6]。我们采用实时荧光定量 PCR 法研究发现, 兔 SS 模型中很多离子通道转运蛋白和 AQP 在泪腺中的含量均有显著变化, 如 AQP5、CFTR、 Na^+ - K^+ - Cl^- 通道、NHE1 和 ATPase^[7-8], 蛋白质组学研究也发现泪液中的蛋白质有明显变化^[9]。泪液的分泌首先是由这些离子通道转运蛋白形成离子梯度, 然后水顺着离子梯度通过细胞间隙和 AQP 分泌到泪腺导管中, 这些离子通道转运蛋白和 AQP 的改变提示我们其在 SS 干眼时泪液生成的减少中可能也发挥着重要作用。

泪液的成分绝大部分是水和电解质, 但也包括多种蛋白质和活性因子。眼表泪液中的蛋白质主要来源于泪腺, 是由泪腺上皮细胞, 包括腺泡细胞和导管细胞及其间质中的浆细胞分泌的。这些蛋白质均需经过复杂的细胞膜转运后才能参与泪液的组成。很多生理和环境因素都能影响到泪腺的分泌功能, 而且这种调节会随着眼表组织和机体所处环境和功能的不同做出相应的调整, 以适应机体的不同需要。例如本研究团队发现, 孕期泪腺导管和血管周围有大量淋巴细胞浸润, 泪腺中的催乳素、转化生长因子 $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$)、表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 明显升高, 而且 EGF 在泪液中的含量也明显增多; 催乳素、TGF- $\beta 1$ 和 EGF 在腺泡细胞和导管细胞的分布有很大变化, 对泪液分泌的调节作用

也发生很大改变^[10]。

本研究团队离体活组织研究发现, $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{Cl}^-$ 通道和 CFTR 能直接参与泪腺导管的泪液分泌, 并首次记录到这些导管直接分泌泪液的证据, 印证了过去多年来的猜测, 这也是首次观察到泪腺导管在功能层面直接参与泪液的分泌和调节^[4-5]。

泪腺在正常情况下含有少量淋巴细胞, 包括 T 细胞和 B 细胞, $\text{CD8}^+ \text{T}$ 细胞与 CD4^+ 的组成比是 2:1。调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)在泪腺的免疫调节机制中发挥重要作用。泪腺上皮细胞和淋巴细胞在泪腺中有直接和紧密的接触, 而且正常情况下泪腺上皮细胞即可加工处理一些可能致病的自体抗原, 因而当此过程出现紊乱时, 这些自体抗原就可能暴露出来, 引起自体免疫反应。我们建立的兔 SS 模型显示, 泪腺的腺泡细胞和外围血液的淋巴细胞共同培养后即可激活泪腺上皮细胞的增生过程并导致泪腺功能障碍。最近的一项研究显示 SS 小鼠接受雄激素皮下注射后泪腺内 TGF- β 的产生明显增多, 并显著抑制炎症反应的产生, 从而提高了泪腺的分泌功能^[10]。

2 泪腺与干眼的关系

目前, 关于干眼的发病机制研究者们提出了各种学说, 但可能是多方面的, 并非由某单一机制引起。首先干眼是一个总称, 很多因素均可导致干眼发生, 此外干眼症状很大程度上是患者的主观感觉, 既然是一种“感觉”, 不同患者的反应也不尽相同, 与患者的性格、体质和心理反应都有很大的关系, 这也可能是造成各种干眼患病率统计结果差异很大的一个重要原因。

泪腺是眼表系统的重要组成部分, 在保持其功能平衡的过程中起到非常重要的作用。目前越来越多的证据显示, 干眼与眼表组织的炎症反应有很大联系, 但炎症是干眼的病因还是结果仍有争论。大多数学者认为是炎症导致了干眼, 但也有人认为炎症是干眼的结果而不是病因。尽管目前的资料显示, 任何类型的干眼均伴有不同程度的包括泪腺在内的眼表组织的炎症反应, 但因为干眼的种类繁多, 病因各异, 因而在发病机制和病程上差别也很大, 很多学说和理论也还处于研究阶段, 远没有形成定论。

虽然炎症在包括泪腺在内眼表组织的确切发病机制尚无定论, 但与其他组织的炎症反应类似的是, 首先要有一个先决因子造成眼表组织的生理平衡失调, 继而发生炎症反应。就眼表来说, 一些常见原因可能包括外界环境干燥、眼表泪液量不足、泪液成分失衡、高渗透性和外伤等。炎症反应可表现为血管扩张、间质

水肿、蛋白和组织液渗出, 以及上皮组织屏障功能受损; 同时眼表组织上皮细胞和泪液中的促炎因子, 如 IL-1、IL-6、IL-8、和 TNF- α 的含量也往往显著升高, 从而导致泪腺上皮细胞功能受损^[11]。

根据不同的标准干眼有不同的分类方法, 主要的有根据泪液分泌量的多少分为泪液生成减少型干眼和泪液蒸发过多型干眼; 根据是否与 SS 有关可分为 SS 引起的和非 SS 引起的干眼。相较于 SS 引起的干眼, 非 SS 型干眼更是一个非常复杂的群体。干眼的发病原因和机制多种多样, 可能通过影响泪腺功能、麦氏腺或角膜结膜诱发干眼。如前所述, 本研究团队的研究领域是从泪腺的角度来阐述干眼, 尤其是泪腺导管在泪液分泌和干眼形成中的作用。目前可以确定的是衰老本身即可引起泪腺功能降低, 这是干眼在老年人中发病率较高的原因之一。衰老可以导致泪腺的纤维化和淋巴细胞浸润, 进而造成分泌功能降低^[12-13]。此外由于性激素, 尤其是雄激素对干眼的形成有至关重要的作用, 雄激素水平会随着衰老而逐渐降低, 因而在衰老所致的泪腺功能衰退中也起到关键作用, 这可从老年干眼患者绝大多数都是女性的现象得到证实。同时, 因为免疫系统和性激素之间也有复杂的相互影响, 因而免疫机制的紊乱也对干眼发病起到一定的作用。

临床应用研究显示, 免疫调节剂, 如环孢素和糖皮质激素类药物能显著改善角膜结膜炎症反应和干眼的临床症状, 但这些药物对泪腺的影响尚不十分清楚。本研究团队最近的研究显示, NOD 小鼠连续用雷帕霉素胶束液点眼 12 周后能够显著减轻泪腺淋巴细胞的浸润和眼表的炎症反应, 并能明显改善干眼症状^[14]。这些研究结果提示我们, 雷帕霉素也许能作为一种 SS 型干眼治疗的新型药物, 并且能够从根本上改善泪腺的病理状况和分泌功能。

3 结语及展望

泪腺虽然是眼表系统的一个重要组成部分, 但其生理和病理以及对干眼形成的作用一直未受到足够的重视。即使是在过去的 20 年中相关研究有了长足进步, 但干眼仍是一个新兴的研究领域, 尤其是泪腺与干眼发生和发展中的关系, 很多问题尚待进一步探索。对于临床医生来说, 目前干眼治疗的主要药物之一是人工泪液, 但人工泪液这一名称本身就不准确, 因为目前生产的人工泪液中缺少人体正常泪液中含有的多种蛋白质和活性成分。泪液的功能主要有润滑、营养和保护作用, 但目前的人工泪液主要是润滑作用, 也可能在一定程度上有营养作用, 但其在保护眼表组织的作

用方面(如抗菌、消炎、和免疫调节等)却几乎缺如。目前已知泪腺分泌的泪液中蛋白质就有 300 多种,例如 IgA、乳铁蛋白、溶菌酶、lipocalin、lipophilin 等,而目前的人工泪液不含这些重要成分。随着生理、病理和外界环境的变化,泪腺分泌泪液的量和成分都在不断变化调整中,以满足机体在不同生理和功能状态下的需要^[15-16]。泪腺、眼表组织和整个机体始终处在一个相互影响、相互调节的动态平衡过程中。例如,随着季节、环境温度和湿度的变化,泪腺分泌泪液的量和成分也发生改变^[17-18]。不同年龄、不同性别的人泪液成分也有所不同。泪液的分泌会因免疫、内分泌和神经调节的变化而发生变化^[19-20]。因此,作者认为泪腺的研究是了解和治疗干眼的一个关键领域,即便在泪腺功能下降的情况下,我们也应当尽可能的利用泪腺的残余功能来最大限度地促使其分泌更多的泪液,因为机体本身产生的天然泪液是最好的泪液。了解泪腺在生理和病理状态下的功能变化和病理机制有助于我们探讨更有效的治疗手段,尤其是随着经济的发展和人民生活水平的提高,患者和社会都要求我们能提供更多的、更好的治疗干眼的手段,而随着我们对泪腺解剖、功能及干眼发病机制认识的不断深入,作者相信这一领域有广阔的研发和应用前景。

利益冲突 所有作者均声明不存在任何利益冲突

参考文献

- [1] Pflugfelder SC, Jones D, Ji Z, et al. Altered cytokine balance in the tear fluid and conjunctiva of patients with Sjögren's syndrome keratoconjunctivitis sicca [J]. *Curr Eye Res*, 1999, 19(3): 201-211. DOI: 10.1076/ceyr.19.3.201.5309.
- [2] 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(6): 584-589. DOI: 10.1097/00003226-199811000-00002.
- [3] Ding C, Parsa L, Nandoskar P, et al. Duct system of the rabbit lacrimal gland; structural characteristics and role in lacrimal secretion [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(6): 2960-2967. DOI: 10.1167/iov.09-4687.
- [4] Vizvári E, Katona M, Orvos P, et al. Characterization of Na⁺-K⁺-2Cl⁻ cotransporter activity in rabbit lacrimal gland duct cells [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(8): 3828-3835. DOI: 10.1167/iov.15-18462.
- [5] Berczeli O, Vizvári E, Katona M, et al. Novel insight into the role of CFTR in lacrimal gland duct function in mice [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(1): 54-62. DOI: 10.1167/iov.17-22533.
- [6] Zhu Z, Stevenson D, Schechter JE, et al. Lacrimal histopathology and ocular surface disease in a rabbit model of autoimmune dacryoadenitis [J]. *Cornea*, 2003, 22(1): 25-32. DOI: 10.1097/00003226-200301000-00007.
- [7] Nandoskar P, Wang Y, Wei R, et al. Changes of chloride channels in the lacrimal glands of a rabbit model of Sjögren syndrome [J]. *Cornea*, 2012, 31(3): 273-279. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3182254b42.
- [8] Ding C, Lu M, Huang J. Na(+)/K(+)-ATPase in the lacrimal glands of rabbits and its changes during induced autoimmune dacryoadenitis [J/OL]. *Mol Vis*, 2011, 17: 2368-2379 [2020-01-23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21921989/>.
- [9] Zhou L, Wei R, Zhao P, et al. Proteomic analysis revealed the altered tear protein profile in a rabbit model of Sjögren's syndrome-associated dry eye [J]. *Proteomics*, 2013, 13(16): 2469-2481. DOI: 10.1002/pmic.201200230.
- [10] Ding C, Chang N, Fong YC, et al. Interacting influences of pregnancy and corneal injury on rabbit lacrimal gland immunoreactivity and function [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006, 47(4): 1368-1375. DOI: 10.1167/iov.05-1034.
- [11] Rocha EM, Wickham LA, Huang Z, et al. Presence and testosterone influence on the levels of anti-and pro-inflammatory cytokines in lacrimal tissues of a mouse model of Sjögren's syndrome [J]. *Adv Exp Med Biol*, 1998, 438: 485-491. DOI: 10.1007/978-1-4615-5359-5_67.
- [12] Damato BE, Allan D, Murray SB, et al. Senile atrophy of the human lacrimal gland; the contribution of chronic inflammatory disease [J]. *Br J Ophthalmol*, 1984, 68(9): 674-680. DOI: 10.1136/bjo.68.9.674.
- [13] Ueta M, Nochi T, Jang MH, et al. Intracellularly expressed TLR2s and TLR4s contribute to an immunosilent environment at the ocular mucosal epithelium [J]. *J Immunol*, 2004, 173(5): 3337-3347. DOI: 10.4049/jimmunol.173.5.3337.
- [14] Shah M, Edman MC, Reddy JS, et al. Rapamycin eye drops suppress lacrimal gland inflammation in a murine model of Sjögren's syndrome [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58(1): 372-385. DOI: 10.1167/iov.16-19159.
- [15] Ding C, Walcott B, Keyser KT. Sympathetic neural control of the mouse lacrimal gland [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 44(4): 1513-1520. DOI: 10.1167/iov.02-0406.
- [16] Mircheff AK, Wang Y, Jean MS, et al. Mucosal immunity and self-tolerance in the ocular surface system [J]. *Ocul Surf*, 2005, 3(4): 182-192. DOI: 10.1016/s1542-0124(12)70204-5.
- [17] da CSR, Wu K, Veigh MM, et al. Male NOD mouse external lacrimal glands exhibit profound changes in the exocytotic pathway early in postnatal development [J]. *Exp Eye Res*, 2006, 82(1): 33-45. DOI: 10.1016/j.exer.2005.04.019.
- [18] Ding C, Walcott B, Keyser KT. The alpha1- and beta1-adrenergic modulation of lacrimal gland function in the mouse [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48(4): 1504-1510. DOI: 10.1167/iov.05-1634.
- [19] Wu K, Joffre C, Li X, et al. Altered expression of genes functioning in lipid homeostasis is associated with lipid deposition in NOD mouse lacrimal gland [J]. *Exp Eye Res*, 2009, 89(3): 319-332. DOI: 10.1016/j.exer.2009.03.020.
- [20] Mircheff AK, Wang Y, de Saint Jean M, et al. Lacrimal epithelium mediates hormonal influences on antigen-presenting cells and lymphocyte cycles in the ocular surface system [M]// *Antigen Presenting Cells in Ocular Immunology*. London, Taylor and Francis, 2005: 页码?.

(收稿日期:2020-08-14)

(本文编辑:尹卫靖)

读者·作者·编者

欢迎订阅《中华实验眼科杂志》

《中华实验眼科杂志》为中国科技论文统计源期刊和中国中文核心期刊、中国科学引文数据库(CSCD)核心期刊,月刊,80面,每月10日出版,每期定价16元,邮发代号:36-13,国内外公开发售,欢迎到各地邮局订阅或直接与本刊编辑部联系订购。联系电话:0371-87160872。

(本刊编辑部)