

干燥综合征干眼患者症状和体征分离的特征分析

沈重成 张钦 李方焱 赵明威

北京大学人民医院眼科 眼病与视光医学北京市重点实验室, 北京 100044

通信作者: 李方焱, Email: tinglee714@msn.com

【摘要】 **目的** 分析干燥综合征(SS)干眼患者症状和体征分离的临床特征。 **方法** 采用病例对照研究, 纳入 2021 年 1—10 月于北京大学人民医院干眼门诊就诊的干眼患者 38 例 38 眼, 根据是否患有 SS 分为非 SS(NSS)组 25 例 25 眼和 SS 组 13 例 13 眼, 均纳入右眼数据进行研究。2 个组患者均进行主观症状评分和客观临床指标评估, 其中主观症状评分采用眼表疾病指数(OSDI)量表、患者标准眼干(SPEED)问卷和干眼问卷 5(DEQ-5)评估; 客观临床指标评估包括 Schirmer 试验 I(S I t)、泪膜破裂时间(TBUT)、眼表染色评分(OSS)、美国国立眼科研究所(NEI)评分、眼睑 Marx 线评分、无创泪膜破裂时间(NIBUT)、无创泪河高度(NITMH)、睑板腺缺失面积比、角膜上皮神经数量、神经总长度、平均神经长度、最大神经长度、最小神经长度、神经弯曲度和树突状细胞数量。比较 2 个组间主观症状和临床指标差异, 并进行眼部症状评分与客观临床指标的相关性分析。 **结果** SS 组 OSDI 量表评分、SPEED 评分和 DEQ-5 评分分别为 10.9(2.1, 23.1)、4.0(2.0, 7.0)和 7.0(3.5, 9.5)分, 均明显低于 NSS 组的 37.5(26.0, 64.9)、10.5(7.0, 13.0)和 13.0(6.8, 14.3)分, 差异均有统计学意义($Z=-2.70, -3.01, -2.14$, 均 $P<0.05$)。SS 组 TBUT 长于 NSS 组, 差异有统计学意义($Z=-2.10, P=0.038$)。2 个组 S I t、眼表 OSS 总分、眼睑 Marx 线评分、NIBUT、NITMH、睑板腺缺失面积比、角膜上皮神经数量、神经总长度、平均神经长度、最大神经长度、最小神经长度、神经弯曲度和树突状细胞数量差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。SS 组患者相较于 NSS 组患者鼻侧结膜 OSS 更高, 差异有统计学意义($Z=-2.32, P=0.023$)。NSS 组患者各主观症状评分与客观临床指标均无明显相关性(均 $P>0.05$)。SS 组患者 SPEED 评分与上睑 Marx 线评分呈正相关($r_s=0.573, P=0.041$), OSDI 评分与最小神经长度呈负相关($r_s=-0.606, P=0.037$)。 **结论** 与体征相同的 NSS 干眼患者相比, SS 干眼患者鼻侧结膜染色更重, 主观症状更轻, 表现为症状和体征分离。

【关键词】 干眼; 干燥综合征; 眼表疾病指数; 患者标准眼干问卷; 干眼问卷 5; 眼表综合分析仪; 活体激光扫描共聚焦显微镜

基金项目: 国家重点研发计划(2020YFC2008200); 北京大学人民医院研究与发展基金(RDY2020-03)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20220208-00040

Characteristics of inconsistent symptoms and signs of dry eye in patients with Sjögren syndrome

Shen Zhongcheng, Zhang Qin, Li Fangting, Zhao Mingwei

Department of Ophthalmology, Peking University People's Hospital, Beijing Key Laboratory of Ocular Disease and Optometry Science, Beijing 100044, China

Corresponding author: Li Fangting, Email: tinglee714@msn.com

【Abstract】 **Objective** To analyze the clinical characteristics of inconsistent symptoms and signs of dry eye in patients with Sjögren syndrome (SS). **Methods** A case-control study was performed. Thirty-eight patients (38 eyes) who visited the dry-eye outpatient department at Peking University People's Hospital were enrolled from January to October 2021. The patients were divided into a non-SS (NSS) group (25 cases, 25 eyes) and a SS group (13 cases, 13 eyes) according to without or with SS. The data of right eyes were analyzed. The patients' subjective symptoms were scored and their objective clinical parameters were evaluated. Evaluation of subjective symptoms included Ocular Surface Disease Index (OSDI), Standard Patient Evaluation of eye dryness (SPEED) Questionnaire and Dry Eye Questionnaire-5 (DEQ-5). Objective clinical parameters included Schirmer I test (S I t), tear film breakup time (TBUT), SICCA ocular staining score (OSS), National Eye Institute (NEI) score, Marx line score,

non-invasive tear film breakup time (NIBUT), non-invasive tear meniscus height (NITMH), meibomian gland loss area ratio, the number of corneal subepithelial nerves, total nerve length, mean nerve length, maximum nerve length, minimum nerve length, nerve curvature, and number of dendritic cells. Differences in subjective symptoms and clinical parameters were compared between the two groups, and correlation analysis between ocular symptom scores and objective clinical parameters was performed. This study adhered to the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Ethics Committee of Peking University People's Hospital (No. RDY2020-03). Written informed consent was obtained from each subject. **Results** The OSDI, SPEED and DEQ-5 scores of SS group were 10.9 (2.1, 23.1), 4.0 (2.0, 7.0) and 7.0 (3.5, 9.5), respectively, which were significantly lower than 37.5 (26.0, 64.9), 10.5 (7.0, 13.0) and 13.0 (6.8, 14.3) of NSS group ($Z = -2.70, -3.01, -2.14$; all $P < 0.05$). TBUT was longer in the SS group than in the NSS group, and the difference was statistically significant ($Z = -2.10, P = 0.038$). No significant difference was found in SIt, OSS, Marx line score, NIBUT, NITMH, meibomian gland loss area ratio, the number of corneal subepithelial nerves, total nerve length, mean nerve length, maximum nerve length, minimum nerve length, nerve curvature, and number of dendritic cells (all $P > 0.05$). The OSS of nasal conjunctiva was significantly higher in the SS group than in the NSS group ($Z = -2.32, P = 0.023$). There were no correlations between the subjective symptoms and objective clinical parameters in NSS group (all $P > 0.05$). The SPEED score was positively correlated with the Marx line score of upper eye lid ($r_s = 0.573, P = 0.041$) and the OSDI score was negatively correlated with the minimum nerve length ($r_s = -0.606, P = 0.037$) in SS group. **Conclusions** Patients with SS dry eye have more nasal conjunctival staining and fewer subjective symptoms than NSS dry eye patients with the same signs, which manifests as a separation of symptoms and signs.

[Key words] Dry eye; Sjögren syndrome; Ocular Surface Disease Index; Standard Patient Evaluation of Eye Dryness Questionnaire; Dry Eye Questionnaire-5; Oculus Keratograph; *In vivo* confocal microscopy

Fund program: National Key R&D Program of China (2020YFC2008200); Peking University People's Hospital Scientific Research Development Funds (RDY2020-03)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20220208-00040

原发性干燥综合征 (Sjögren syndrome, SS) 是一种以外分泌腺受慢性炎症侵犯为特征的自身免疫性疾病, 口干和眼干是其主要临床表现。患者的眼部症状主要表现为眼异物感、眼痒、眼部烧灼感, 90% 的 SS 患者有干眼症状^[1-2]。相较于非 SS (non-SS, NSS) 干眼患者, SS 干眼患者的角膜荧光素染色、虎红染色及印迹细胞学评分更高, 提示 SS 干眼患者往往病情更重。在临床上, 眼表染色评分高的干眼患者更可能合并 SS^[2-4]。既往研究表明, 干眼患者中有超过 10% 的患者患有 SS, 而 SS 患者常合并口干、关节疼痛、气短干咳等多系统症状, 需要更加系统的治疗, 早期筛查、发现 SS, 可以使患者获益^[2,5]。但是, 目前早期筛查 SS 仍存在很多困难。既往关于 SS 患者早期筛查的研究主要集中在血清学指标方面, Hubschman 等^[6]研究发现, 干眼患者中抗唾液腺蛋白 1、抗腮腺分泌蛋白、抗碳酸酐酶 6 抗体是早期预测 SS 较好的指标。Beckman^[7]提出在常规治疗难以好转的干眼患者中筛查抗干燥综合征抗原 A (anti-Sjögren syndrome A, SSA)、抗干燥综合征抗原 B (anti-Sjögren syndrome B, SSB) 抗体, 可以提前发现 SS 患者。研究发现, SS 干眼患者与 NSS 干眼患者临床体征存在显著差异, SS 干眼

患者往往眼表损伤更重, 但这对于 SS 患者的早期识别并无太大益处^[5]。对于眼科医师而言, 目前的认识仍停留在当患者眼部损害明显, 且合并口腔、关节的多系统受累时, 才对患者进行 SS 筛查^[8], 而此时患者往往已出现外分泌腺的损伤, 通常干预较晚。本研究拟通过比较临床体征相似的 SS 干眼及 NSS 干眼人群, 总结 SS 干眼患者的临床症状和体征特点, 以期帮助眼科医师筛查早期 SS 患者, 指导眼部治疗并进行及时的全身干预治疗, 改善预后。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用病例对照研究, 纳入 2021 年 1—10 月于北京大学人民医院干眼门诊就诊的干眼患者 38 例 38 眼, 均收集右眼数据进行分析。纳入标准: (1) 年龄 18~65 岁; (2) 中重度干眼患者 根据中国干眼专家共识^[9-10], 干眼诊断标准为患者有干眼症状, 中国干眼问卷量表评分 ≥ 7 分或眼表疾病指数 (Ocular Surface Disease Index, OSDI) 评分 ≥ 13 分, 且泪膜破裂时间 (tear film breakup time, TBUT) ≤ 5 s 或无创泪膜破裂时间 non-invasive tear film breakup time, NIBUT) < 10 s

或 Schirmer 试验 I (Schirmer I test, SIt) (无麻醉) $\leq 5 \text{ mm}/5 \text{ min}$; 或患者有干眼症状, 中国干眼问卷量表评分 ≥ 7 分或 OSDI 评分 ≥ 13 分, 且 $5 \text{ s} < \text{TBUT} \leq 10 \text{ s}$ 或 NIBUT 为 $10 \sim 12 \text{ s}$, $5 \text{ mm}/5 \text{ min} < \text{S I t} \leq 10 \text{ mm}/5 \text{ min}$ 者角膜荧光素染色阳性 (≥ 5 个点)。中重度干眼分级: ①中度 裂隙灯显微镜检查角膜损伤范围不超过 2 个象限和/或 5 个 \leq 角膜荧光素染色点 < 30 个, $\text{TBUT} \geq 2 \text{ s}$; ②重度 裂隙灯显微镜检查角膜损伤范围 ≥ 2 个象限和/或角膜荧光素染色点 ≥ 30 个, $\text{TBUT} < 2 \text{ s}$ 。角膜荧光素染色点融合成粗点、片状或伴有丝状物。排除标准: (1) 患有除 SS 以外的自身免疫性疾病或 SS 确诊 1 年以上; (2) 移植物抗宿主病患者; (3) 有活动性结膜炎、角膜炎或泪道疾病患者; (4) 配戴角膜接触镜者; (5) 有眼部手术史者; (6) 全身情况不佳或不能配合、不愿意参加本研究的患者。分组标准: 所有患者行干燥 4 项及免疫 8 项检查, 按照 2012 年 ACR SS 标准进行诊断^[11], 满足以下 2 项者诊断为 SS: (1) 抗 SSA 抗体阳性或抗 SSB 抗体阳性或类风湿因子 (rheumatoid factor, RF) 阳性且抗核抗体滴度 $\geq 1:320$; (2) 唇腺活检灶性指数 ≥ 1 个淋巴细胞灶/ 4 mm^2 ; (3) 干燥性角结膜炎, 眼表染色评分 (ocular staining score, OSS) ≥ 3 分 (患者近期末使用过青光眼相关药物及 5 年内无角膜或眼睑整形手术史)。且需排除头颈部放射治疗史、丙型肝炎病毒感染、获得性免疫缺陷综合征、结节病、淀粉样变性、移植物抗宿主病、IgG4 相关疾病。38 例干眼患者根据是否患有 SS 分为 NSS 组和 SS 组, 其中 NSS 组患者 25 例, 包括男 3 例, 女 22 例, 年龄 52 (32, 61) 岁; SS 组患者 13 例, 包括男 1 例, 女 12 例, 年龄 36 (30, 43) 岁。2 个组患者年龄及性别构成比差异均无统计学意义 ($Z = -1.82, P = 0.069$; $\chi^2 = 0.17, P = 0.681$)。本研究遵循《赫尔辛基宣言》, 研究方案经北京大学人民医院伦理委员会审核批准 (批文号: RDY2020-03), 所有患者在入组前已被告知研究内容, 并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 眼部症状问卷评分 为减少患者填写单一问卷时出现的主观偏差, 所有患者在同一眼科医师的指导和解释下, 依次完成 OSDI 量表、患者标准眼干 (Standard Patient Evaluation of Eye Dryness, SPEED) 问卷和干眼问卷 5 (Dry Eye Questionnaire-5, DEQ-5), 由同一医师完成评分的计算及录入。

1.2.2 眼表分析仪检查 在进行其他眼科检查前, 由同一检查人员使用 Oculus Keratograph 5M (德国 Oculus 公司) 检测无创泪河高度 (non-invasive tear

meniscus height, NITMH)、NIBUT 及睑板腺红外成像。参照文献 [12], 采用 ImageJ 软件进行睑板腺缺失部分的描绘及数据计算, 睑板腺缺失面积比为睑板腺缺失面积与睑板腺总面积比值。

1.2.3 S I t 将 Schirmer 滤纸放置于受检者双眼下眼睑中外 1/3 交界处结膜囊内 (不接触角膜), 嘱患者轻闭双眼, 5 min 后记录滤纸条的湿润长度。

1.2.4 TBUT 测量 将 1 滴氯霉素 (8 ml, 20 mg, 沈阳神龙药业有限公司) 滴在荧光素钠试纸 (天津伊诺新康医疗器械科技有限公司) 上, 弃去多余液体后, 将试纸条轻轻接触下睑结膜面, 在裂隙灯显微镜钴蓝光弥散光源下, 嘱患者瞬目 3 次后持续睁眼, 开始计时, 直到角膜出现 1 个黑斑 (泪膜破裂) 时停止计时并记录。

1.2.5 美国国立眼科研究所评分和 OSS 评估 在 TBUT 测量结束后, 采用裂隙灯显微镜观察角膜表面染色情况并按照 5 分法记录角膜染色评分。在丽丝胺绿试纸染色后, 普通光弥散光源下, 观察患者角膜、颞侧结膜、鼻侧结膜的染色情况, 并按照国际干燥综合征临床合作联盟 (Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance, SICCA) OSS 法^[13]对患者进行 3 个区域的评分, 美国国立眼科研究所 (National Eye Institute, NEI) 评分为 5 个角膜区域评分总和, OSS 为眼表 3 个区域评分总和。

1.2.6 Marx 线评分 参照文献 [14] 的方法, 在荧光素-丽丝胺绿染色评分后, 观察 Marx 线与睑板腺开口的位置关系并进行评分。评分标准: 0 分为 Marx 线全部位于睑板腺开口的结膜面; 1 分为部分 Marx 线接触到睑板腺开口 (范围 $< 1/2$); 2 分为大部分 Marx 线穿过睑板腺开口 (范围 $\geq 1/2$); 3 分为 Marx 线越过睑板腺开口, 位于睑板腺开口的皮肤面。

1.2.7 活体激光扫描共聚焦显微镜检查 使用活体激光扫描共聚焦显微镜 (HRT-3 型, 德国 Heidelberg 公司) 中 RCM 模块观察角膜上皮神经结构。检查前采用 0.4% 奥布卡因滴眼液 (日本参天制药株式会社) 点眼 2 次对受检眼进行表面麻醉, 同时将有润滑作用的卡波姆滴眼液 (德国博士伦公司) 涂于镜头, 并在其上安装一次性角膜接触帽 (德国 Heidelberg 公司), 受检者前额及下颌分别固定于前额架及下颌托上, 采用 sequence 模式进行连续拍摄。手动调整采集位置, 连续采集角膜上皮神经图片, 每张图片面积为 $400 \mu\text{m} \times 400 \mu\text{m}$, 包含 384×384 个像素点, 深度为 50 nm。参照文献 [15], 每例患者由同一研究者选取不同位置无重复的 8 张角膜上皮神经图片, 使用

ImageJ 和 NeuronJ 插件描绘图片中上皮神经纤维,提取每张图片中上皮神经的数量、所有神经总长度、每条神经平均长度、最长神经长度、最短神经长度、弯曲度及树突状细胞数量,取平均值记录。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 18.0 统计学软件进行统计分析。计量资料数据经 Kolmogorov-Smirnov 检验证实符合正态分布者以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 个组每图神经数量和神经长度比较采用独立样本 *t* 检验;不符合正态分布者以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,2 个组患者眼部症状评分、眼部体征相关指标等比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料数据以频数表示,2 个组性别构成比的比较采用 χ^2 检验。2 个组眼部症状评分与眼部体征及辅助检查相关指标的相关性分析采用 Spearman 秩相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 个组 SS 相关指标和 OSS 分析

在 NSS 组中,所有患者抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体及 RF 均为阴性。在 SS 组的 13 例患者中,11 例患者表现为抗 SSA 抗体阳性且 OSS ≥ 3 分,1 例患者表现为抗 SSA 抗体阳性且唇腺活检阳性,1 例患者表现为唇腺活检阳性且 OSS ≥ 3 分。

2.2 2 个组患者眼部症状评分、体征及检查相关指标比较

SS 组 OSDI 量表评分、SPEED 问卷评分和 DEQ-5 评分均明显低于 NSS 组,差异均有统计学意义($Z = -2.70, -3.01, -2.14$, 均 $P < 0.05$) (表 1)。2 个组患者 S I t 比较,差异无统计学意义($Z = -1.44, P = 0.158$),SS 组 TBUT 显著长于 NSS 组,差异有统计学意义($Z = -2.10, P = 0.038$)。SS 组鼻侧结膜 OSS 明显高于 NSS 组,差异有统计学意义($Z = -2.32, P = 0.023$);2 个组患者颞侧结膜 OSS、角膜 OSS、OSS 总分、角膜 NEI 评分、上睑 Marx 线评分和下睑 Marx 线评分比较差异均无统计学意义($Z = -1.51, -0.12, -1.83, -0.09, -0.03, -0.61$, 均 $P > 0.05$) (表 2)。2 个组患者 NIBUT、NITMH 和睑板腺缺失面积比比较,差异均无统计学意义($Z = -0.61, -0.91, -1.17$, 均 $P > 0.05$) (表 3)。

2.3 2 个组患者角膜神经相关指标及树突状细胞数量比较

NSS 组和 SS 组每图角膜神经数量、神经长度、平均神经长度、最小神经长度、最大神经长度、神经弯曲度和树突状细胞数量比较,差异均无统计学意义($t = -0.42, -0.75, Z = -0.32, -0.54, 1.31, -0.71, -0.29$, 均 $P > 0.05$) (表 4)。

表 1 2 个组患者眼部症状评分比较 [$M(Q_1, Q_3)$, 分]

Table 1 Comparison of ocular symptom scores between two groups [$M(Q_1, Q_3)$, score]

组别	眼数	OSDI 量表评分	SPEED 问卷评分	DEQ-5 评分
NSS 组	25	37.5(26.0,64.9)	10.5(7.0,13.0)	13.0(6.8,14.3)
SS 组	13	10.9(2.1,23.1)	4.0(2.0,7.0)	7.0(3.5,9.5)
Z 值		-2.70	-3.01	-2.14
P 值		0.006	0.002	0.031

注:(Mann-Whitney *U* 检验) NSS:非干燥综合征;SS:干燥综合征;OSDI:眼表疾病指数;SPEED:患者标准眼干;DEQ-5:干眼问卷 5
 Note:(Mann-Whitney *U* test) NSS:non-Sjögren syndrome;SS:Sjögren syndrome;OSDI:Ocular Surface Disease Index;SPEED:Standard Patient Evaluation of Eye Dryness;DEQ-5:Dry Eye Questionnaire-5

表 2 2 个组患者眼部体征相关指标比较 [$M(Q_1, Q_3)$]

Table 2 Comparison of indicators related to ocular signs between two groups [$M(Q_1, Q_3)$]

组别	眼数	S I t (mm)	TBUT (s)	颞侧结膜 OSS(分)	角膜 OSS (分)	鼻侧结膜 OSS(分)	OSS 总分 (分)	角膜 NEI 评分(分)	上睑 Marx 线 评分(分)	下睑 Marx 线 评分(分)
NSS 组	25	4.0(1.0,7.0)	3.8(3.0,6.0)	0.0(0.0,1.0)	0.5(0.0,2.0)	1.0(0.0,2.0)	2.5(0.0,4.8)	1.0(0.0,2.8)	2.0(1.0,2.0)	2.0(1.0,2.8)
SS 组	13	6.0(2.5,28.0)	6.0(5.3,7.8)	1.0(0.0,3.0)	0.0(0.0,3.0)	3.0(1.0,3.0)	4.0(2.0,6.5)	0.0(0.0,3.5)	1.0(1.0,2.0)	2.0(1.0,2.0)
Z 值		-1.44	-2.10	-1.51	-0.12	-2.32	-1.83	-0.09	-0.03	-0.61
P 值		0.158	0.038	0.179	0.913	0.023	0.081	0.937	0.766	0.987

注:(Mann-Whitney *U* 检验) NSS:非干燥综合征;SS:干燥综合征;S I t:Schirmer 试验 I;TBUT:泪膜破裂时间;OSS:眼表染色评分;NEI:美国国立眼科研究所
 Note:(Mann-Whitney *U* test) NSS:non-Sjögren syndrome;SS:Sjögren syndrome;S I t:Schirmer test I;TBUT:tear film breakup time;OSS:ocular staining score;NEI:National Eye Institute

2.4 2 个组患者眼部症状评分与眼部体征及辅助检查相关指标的相关性

NSS 组患者眼部症状评分(OSDI 量表评分、SPEED 评分、DEQ-5 评分)与眼部体征及辅助检查相关指标均

无明显相关性(均 $P>0.05$) (图 1)。SS 组 SPEED 评分与上睑 Marx 线评分呈正相关($r_s = 0.573, P = 0.041$), OSDI 评分与最小神经长度呈负相关($r_s = -0.606, P = 0.037$),与其他指标均无明显相关性(均 $P>0.05$) (图 2)。

表 3 2 个组患者眼部辅助检查相关指标比较 [$M(Q_1, Q_3)$] Table 3 Comparison of ancillary eye examinations indicators between two groups [$M(Q_1, Q_3)$]

Table with 5 columns: 组别, 眼数, NIBUT (s), NITMH (mm), 睑板腺缺失面积比. Rows include NSS 组, SS 组, Z 值, P 值.

注:(Mann-Whitney U 检验) NSS:非干燥综合征;SS:干燥综合征;NIBUT:无创泪膜破裂时间;NITMH:无创泪河高度 Note:(Mann-Whitney U test) NSS:non-Sjögren syndrome;SS:Sjögren syndrome;NIBUT:non-invasive tear film breakup time;NITMH:non-invasive tear meniscus height

表 4 2 个组患者角膜神经相关指标及树突状细胞数量比较 Table 4 Comparison of corneal nerves indicators and dendric cell number between two groups

Table with 8 columns: 组别, 眼数, 每图神经数量, 每图神经长度, 平均神经长度, 最小神经长度, 最大神经长度, 神经弯曲度, 树突状细胞数量. Rows include NSS 组, SS 组, t/Z 值, P 值.

注:(a:独立样本 t 检验;b:Mann-Whitney U 检验) NSS:非干燥综合征;SS:干燥综合征 Note:(a:Independent samples t-test;b:Mann-Whitney U test) NSS:non-Sjögren syndrome;SS:Sjögren syndrome

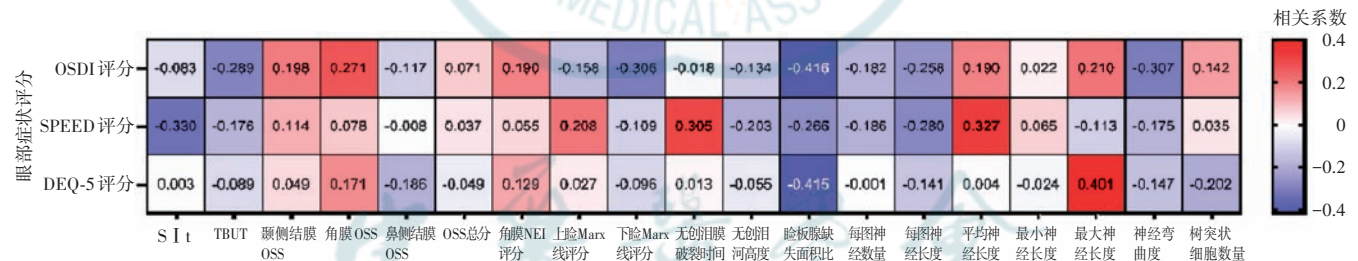


图 1 NSS 组眼部症状评分与眼部体征及辅助检查相关指标相关性 (Spearman 秩相关分析, n = 25) OSDI:眼表疾病指数;SPEED:患者标准眼干;DEQ-5:干眼问卷 5;S I t:Schirmer 试验 I ;TBUT:泪膜破裂时间;OSS:眼表染色评分;NEI:美国国立眼科研究所

Figure 1 Correlation between ocular symptom scores and ocular signs and examinations in NSS group (Spearman rank correlation analysis, n = 25) OSDI:Ocular Surface Disease Index;SPEED:Standard Patient Evaluation of Eye Dryness;DEQ-5:Dry Eye Questionnaire-5;S I t:Schirmer test I ;TBUT:tear film breakup time;OSS:ocular staining score;NEI:National Eye Institute

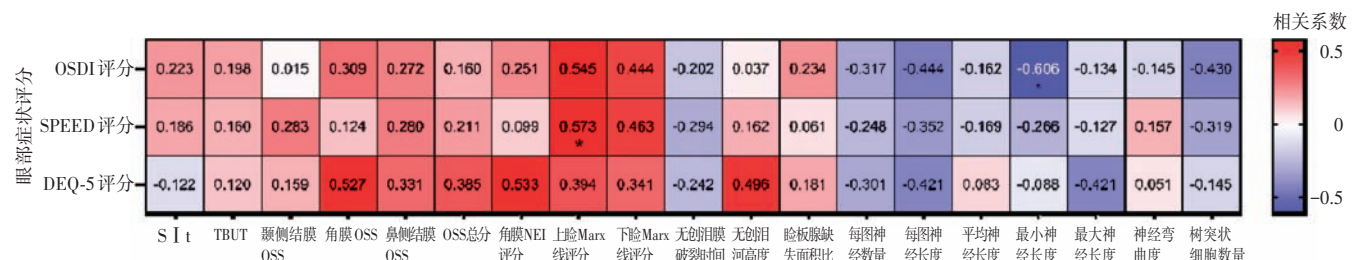


图 2 SS 组眼部症状评分与眼部体征及辅助检查相关指标相关性 (Spearman 秩相关分析, n = 13) * 表示具有相关性;OSDI:眼表疾病指数;SPEED:患者标准眼干;DEQ-5:干眼问卷 5;S I t:Schirmer 试验 I ;TBUT:泪膜破裂时间;OSS:眼表染色评分;NEI:美国国立眼科研究所

Figure 2 Correlation between ocular symptom scores and ocular signs and examinations in SS group (Spearman rank correlation analysis, n = 13) * indicated significant difference;OSDI:Ocular Surface Disease Index;SPEED:Standard Patient Evaluation of Eye Dryness;DEQ-5:Dry Eye Questionnaire-5;S I t:Schirmer test I ;TBUT:tear film breakup time;OSS:ocular staining score;NEI:National Eye Institute

3 讨论

本研究中 NSS 组和 SS 组患者年龄、S I t、OSS 总分、NEI 评分、Marx 线评分、NIBUT、NITMH、睑板腺缺失面积比差异均无统计学意义,然而在眼部症状评分中 SS 组 OSDI 量表评分、SPEED 评分和 DEQ-5 评分均明显低于 NSS 组,提示在眼表体征相似的情况下,SS 患者相较于 NSS 患者的临床症状更轻,呈现明显的症状和体征分离特点。这种症状减轻可能与角膜上皮神经的改变有关,研究发现干眼患者角膜上皮神经密度和角膜上皮细胞密度均显著降低,且与角膜的知觉改变相关,神经的弯曲度也参与其中^[16]。同时,长期慢性的眼表炎症可以损害角膜上皮神经,改变神经的特征^[17]。所以 SS 可以通过引起眼表长期的慢性炎症及上皮损害,进而改变角膜上皮神经的特征,影响患者的角膜知觉及主观症状。但在本研究中,2 个组患者的激光扫描共聚焦显微镜检查结果并无明显差异,仅在 SS 组中发现了最小神经长度与 OSDI 评分间的相关性,因此 SS 患者的症状和体征分离不能用单一的角膜上皮神经改变解释。

本研究结果显示,在眼表体征相似的情况下,SS 患者的临床症状更轻,所以有潜在 SS 的干眼患者由于没有临床症状而更容易轻视疾病,导致未及时就诊或未规律治疗及复诊,从而使很多首诊于眼科的 SS 患者 10 年后才诊断 SS,未能有效早期治疗,阻止病情发展^[18]。同时,SS 干眼患者也因为其症状和体征分离的特点,在因干眼就诊时往往已有明显的眼部损害,除了导致治疗难度增加外,也会引起眼部其他并发症的发生^[19-20]。此外,本研究中 NSS 组 OSDI 量表评分、SPEED 评分、DEQ-5 评分与 S I t、TBUT、Marx 线评分、NIBUT、NITMH、睑板腺缺失面积比均无明显相关性。既往研究也表明,除了部分极重的干眼患者,多数干眼患者的症状与体征之间并无明显相关性^[21]。所以,在眼科接诊干眼患者时,应进行详细的眼表检查,对于明显体征重、症状轻的患者,应考虑 SS 的可能,并建议患者于风湿免疫科就诊排查 SS。

本研究中,2 个组患者 OSS 总分、颞侧结膜 OSS、角膜 OSS、角膜 NEI 评分差异均无统计学意义,但 SS 组患者鼻侧结膜 OSS 高于 NSS 组,可能与 SS 患者和 NSS 患者角膜及结膜染色分布模式不同,SS 患者泪液中的炎症因子随引流汇聚在眼表鼻侧,鼻侧炎症重于颞侧有关^[3,22]。既往已有研究表明,SS 患者相比于正常干眼患者,泪液中肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6)、

IL-8、IL-12p70 表达水平均明显升高^[23],结膜上皮细胞中 IL-1 α 、IL-6、IL-8、TNF- α 、转化生长因子 β 1 的 RNA 表达水平均升高^[24]。在 SS 干眼患者结膜杯状细胞和泪液中,也分别发现了特异性黏蛋白、黏蛋白 5AC、乳铁蛋白和脂质运载蛋白 1 的改变^[25-26]。以上研究表明,SS 干眼患者与 NSS 患者相比,在结膜上皮细胞、杯状细胞中存在某些细胞因子的改变,并同时影响泪液中的炎症因子水平,进而损伤结膜上皮细胞。而含有较高炎症因子的异常泪液引流至鼻侧后自泪点流出,可能是 SS 组患者鼻侧结膜损伤更重的原因,所以眼表损伤重,尤其是鼻侧结膜 OSS 评分高的患者应考虑是否有 SS 的可能。

SS 组与 NSS 组患者在 NIBUT 及其他干眼相关临床指标相似的情况下,TBUT 存在显著性差异。可能是因为 TBUT 测量重复性差,需要重复测量,才能得到相对准确的数据。根据 Christ 等^[27]的报道,在测量 TBUT 时人为液体的引入可能影响泪膜的稳定性及 TBUT 时长。也有研究报道,中重度干眼患者 TBUT 测量标准差较大,使其与正常人的 TBUT 难以产生显著性差异。SS 患者泪液少,角膜染色较差,这也是影响 TBUT 判断的因素^[28-29]。相比之下,NIBUT 比 TBUT 具有更好的可重复性和可再现性^[31],对于干眼检出的敏感性也更高^[30-32],既往的 TFOS 指南也更推荐以 NIBUT 作为检验方式^[33]。

既往研究发现 SS 患者的角膜神经与正常人有明显差别,SS 患者角膜上皮神经数目和分支增多,弯曲度增加^[34-35]。但也有研究指出,SS 患者角膜上皮神经密度与正常人无明显差异^[36]。本研究中,SS 组与 NSS 组角膜上皮神经总长度、数量、平均长度、弯曲度差异均无统计学意义,可能原因是本研究中 SS 组干眼患者均为病程早期,而且其眼表状况与 NSS 组匹配,所以 2 个组患者激光扫描共聚焦显微镜检查的神经指标结果相似。既往本课题组探讨了 SS 与 NSS 干眼患者角膜上皮神经的差异,发现 SS 患者在眼表损伤更重的情况下,上皮神经密度减小,弯曲度降低^[37]。我们认为这种角膜神经损害可能来源于长期的慢性炎症刺激,因此在早期可能无法在上皮神经形态上发现 2 个组间的差异,随着病程的延长,眼表炎症的持续会出现角膜上皮神经损伤。

本研究存在一定局限性,如未对患者的角膜知觉进行测量,仅通过干眼评分量表评估了患者的主观症状严重程度;在激光扫描共聚焦显微镜图像的选取中,仅选取了不同方向的单张图片,可能对角膜神经的分析产生偏倚;另外,本研究样本量较小,对于 SS 和 NSS

干眼患者的疾病发展及治疗转归未进行观察,未来还需要更多的随访研究或大样本研究比较两者的差异。

综上所述,本研究发现在临床体征相近的干眼人群中,SS 患者相比于 NSS 患者鼻侧结膜损伤更明显,主观症状评分更低,表现为症状和体征分离。在临床诊疗过程中,对于眼表损伤明显但症状轻微,症状和体征分离明显的干眼患者,应建议于风湿免疫科就诊,排查 SS。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 沈重成:资料收集、数据分析、论文撰写及修改;张钦:资料收集、数据分析;李方焱:课题设计、数据分析、论文修改及定稿;赵明威:课题设计、论文修改

参考文献

- Liew MS, Zhang M, Kim E, et al. Prevalence and predictors of Sjögren's syndrome in a prospective cohort of patients with aqueous-deficient dry eye[J]. *Br J Ophthalmol*, 2012, 96 (12): 1498-1503. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2012-301767.
- Akpek EK, Amescua G, Farid M, et al. Dry eye syndrome preferred practice pattern[®][J]. *Ophthalmology*, 2019, 126 (1): 286-334. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.10.023.
- 霍丽君, 廖瑞端, 陈雪梅, 等. 干燥综合征与非干燥综合征干眼临床诊断的比较研究[J]. *中国实用眼科杂志*, 2005, 23 (4): 368-371. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-4443.2005.04.012.
- 杨钊, 李凤媚, 何文静, 等. 氟米龙联合玻璃酸钠滴眼液对干燥综合征干眼患者角膜神经纤维的改善[J]. *国际眼科杂志*, 2021, 21 (11): 1992-1996. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2021.11.32. Yang Z, Li FM, He WJ, et al. Changes of corneal nerve fibers in patients with Sjögren's syndrome treated with fluorometholone combined with sodium hyaluronate eye drops[J]. *Int Eye Sci*, 2021, 21 (11): 1992-1996. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2021.11.32.
- Wang B, Chen S, Zheng Q, et al. Early diagnosis and treatment for Sjögren's syndrome: current challenges, redefined disease stages and future prospects[J/OL]. *J Autoimmun*, 2021, 117: 102590 [2024-01-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33310686/>. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102590.
- Hubschman S, Rojas M, Kalavar M, et al. Association between early Sjögren markers and symptoms and signs of dry eye[J]. *Cornea*, 2020, 39 (3): 311-315. DOI: 10.1097/ICO.00000000000002171.
- Beckman KA. Detection of early markers for Sjögren syndrome in dry eye patients[J]. *Cornea*, 2014, 33 (12): 1262-1264. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000278.
- Al-Hashimi I, Khuder S, Haghight N, et al. Frequency and predictive value of the clinical manifestations in Sjögren's syndrome[J]. *J Oral Pathol Med*, 2001, 30 (1): 1-6. DOI: 10.1034/j.1600-0714.2001.300101.x.
- 亚洲干眼协会中国分会, 海峡两岸医药卫生交流协会眼科学专业委员会眼表与泪液病学组, 中国医师协会眼科医师分会眼表与干眼学组. 中国干眼专家共识: 检查和诊断(2020年)[J]. *中华眼科杂志*, 2020, 56 (10): 741-747. DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20200714-00477.
- 亚洲干眼协会中国分会, 海峡两岸医药卫生交流协会眼科学专业委员会眼表与泪液病学组, 中国医师协会眼科医师分会眼表与干眼学组. 中国干眼专家共识: 定义和分类(2020年)[J]. *中华眼科杂志*, 2020, 56 (6): 418-422. DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20200316-00190.
- Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012, 64 (4): 475-487. DOI: 10.1002/acr.21591.
- 骆仲舟, 邓宇晴, 王耿媛, 等. 基于红外成像原理的睑板腺图像量化分析系统[J]. *眼科学报*, 2021, 36 (1): 30-37. DOI: 10.3978/j.issn.1000-4432.2021.01.03. Luo ZZ, Deng YQ, Wang GY, et al. Meibomian gland image quantitative analysis system based on infrared imaging principle[J]. *Eye Sci*, 2021, 36 (1): 30-37. DOI: 10.3978/j.issn.1000-4432.2021.01.03.
- Whiteher JP, Shiboski CH, Shiboski SC, et al. A simplified quantitative method for assessing keratoconjunctivitis sicca from the Sjögren's Syndrome International Registry[J]. *Am J Ophthalmol*, 2010, 149 (3): 405-415. DOI: 10.1016/j.ajo.2009.09.013.
- 孙旭光. 睑缘炎与睑板腺功能障碍[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 2-10.
- Levy O, Labbé A, Borderie V, et al. Increased corneal sub-basal nerve density in patients with Sjögren syndrome treated with topical cyclosporine A[J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2017, 45 (5): 455-463. DOI: 10.1111/ceo.12898.
- 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. DOI: 10.1167/iovs.06-1129.
- Belmonte C, Nichols JJ, Cox SM, et al. TFOS DEWS II pain and sensation report[J]. *Ocul Surf*, 2017, 15 (3): 404-437. DOI: 10.1016/j.jtos.2017.05.002.
- Akpek EK, Bunya VY, Saldanha JJ. Sjögren's syndrome: more than just dry eye[J]. *Cornea*, 2019, 38 (5): 658-661. DOI: 10.1097/ICO.0000000000001865.
- Akpek EK, Mathews P, Hahn S, et al. Ocular and systemic morbidity in a longitudinal cohort of Sjögren's syndrome[J]. *Ophthalmology*, 2015, 122 (1): 56-61. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.07.026.
- Murtagh P, Comer R, Fahy G. Corneal perforation in undiagnosed Sjögren's syndrome following topical NSAID and steroid drops post routine cataract extraction [J/OL]. *BMJ Case Rep*, 2018, 2018: bcr2018225428 [2024-01-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30042108/>. DOI: 10.1136/bcr-2018-225428.
- The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007)[J]. *Ocul Surf*, 2007, 5 (2): 75-92. DOI: 10.1016/s1542-0124(12)70081-2.
- Fox RI, Robinson C, Curd J, et al. First international symposium on Sjögren's syndrome: suggested criteria for classification[J]. *Scand J Rheumatol Suppl*, 1986, 61: 28-30.
- Zhao H, Li Q, Ye M, et al. Tear luminex analysis in dry eye patients[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 7595-7602. DOI: 10.12659/MSM.912010.
- 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.
- Argüeso P, Balam M, Spurr-Michaud S, et al. Decreased levels of the goblet cell mucin MUC5AC in tears of patients with Sjögren syndrome[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2002, 43 (4): 1004-1011.
- Versura P, Giannaccare G, Vukatana G, et al. Predictive role of tear protein expression in the early diagnosis of Sjögren's syndrome[J]. *Ann Clin Biochem*, 2018, 55 (5): 561-570. DOI: 10.1177/0004563217750679.
- Christ T, Marquardt R, Stodtmeister R, et al. Modification of tear film break-up time by hormonal contraceptives[J]. *Fortschr Ophthalmol*, 1986, 83 (1): 108-111.
- Sweeney DF, Millar TJ, Raju SR. Tear film stability: a review[J]. *Exp Eye Res*, 2013, 117: 28-38. DOI: 10.1016/j.exer.2013.08.010.
- Lemp MA, Bron AJ, Baudouin C, et al. Tear osmolarity in the diagnosis and management of dry eye disease[J]. *Am J Ophthalmol*, 2011, 151 (5): 792-798. DOI: 10.1016/j.ajo.2010.10.032.
- Tian L, Qu JH, Zhang XY, et al. Repeatability and reproducibility of noninvasive Keratograph 5M measurements in patients with dry eye disease[J/OL]. *J Ophthalmol*, 2016, 2016: 8013621 [2024-01-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27190639/>. DOI: 10.1155/2016/8013621.
- Hong J, Sun X, Wei A, et al. Assessment of tear film stability in dry eye with a newly developed keratograph[J]. *Cornea*, 2013, 32 (5): 716-721. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3182714425.
- Wang M, Craig JP. Comparative evaluation of clinical methods of tear film stability assessment: a randomized crossover trial[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2018, 136 (3): 291-294. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2017.6489.
- Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, et al. TFOS DEWS II diagnostic methodology report[J]. *Ocul Surf*, 2017, 15 (3): 539-574. DOI: 10.1016/j.jtos.2017.05.001.
- Zhang M, Chen J, Luo L, et al. Altered corneal nerves in aqueous tear deficiency viewed by *in vivo* confocal microscopy[J]. *Cornea*, 2005, 24 (7): 818-824. DOI: 10.1097/OI.ico.0000154402.01710.95.
- Labbé A, Liang Q, Wang Z, et al. Corneal nerve structure and function in patients with non-Sjögren dry eye: clinical correlations[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54 (8): 5144-5150. DOI: 10.1167/iovs.13-12370.
- 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. DOI: 10.1167/iovs.02-1260.
- Li F, Zhang Q, Ying X, et al. Corneal nerve structure in patients with primary Sjögren's syndrome in China[J/OL]. *BMC Ophthalmol*, 2021, 21 (1): 211 [2024-01-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33980205/>. DOI: 10.1186/s12886-021-01967-7.

(收稿日期: 2024-06-10 修回日期: 2025-02-24)

(本文编辑: 刘艳 施晓萌)