

炎性细胞因子对不同海拔地区干眼症患者的影响

吴娟 马瑾 李贵俊 牛洁 才文多杰

摘要 目的 分析炎性细胞因子对不同海拔地区干眼症患者的影响。方法 回顾性分析 180 例不同严重程度和海拔地区的患者泪液炎性细胞因子白细胞介素 -1 β (interleukin -1 β , IL -1 β)、白细胞介素 -6 (interleukin -6, IL -6)、肿瘤坏死因子 - α (tumor necrosis factor - α , TNF - α)、干眼症状评分; Spearman 相关性分析泪液炎性细胞因子 IL -1 β 、IL -6、TNF - α 与干眼症状评分的相关性。结果 高海拔地区患者泪液炎性细胞因子 IL -1 β 、IL -6、TNF - α 均高于亚高原和平原地区, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 泪液炎性细胞因子 IL -1 β 、IL -6、TNF - α 与干眼症状评分、严重程度呈正相关 ($P < 0.05$)。结论 高原缺氧环境会促进干眼症患者病情进展, 高海拔地区干眼症患者泪液炎性细胞因子表达越高, 临床可通过检测泪液炎性细胞因子 IL -1 β 、IL -6、TNF - α 浓度, 评估疾病炎症程度, 指导临床开展针对性治疗。

关键词 白细胞介素 -1 β 白细胞介素 -6 肿瘤坏死因子 - α 高原 干眼症

中图分类号 R777.34 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.06.020

Effects of Inflammatory Factors on Patients with Dry Eye Syndrome at Different Altitudes. WU Juan, MA Jin, LI Guijun, et al. Ophthalmology Department, Xining No. 1 People's Hospital, Qinghai 810099, China

Abstract Objective To analyze the effects of inflammatory factors on patients with dry eyes at different altitudes. **Methods** We retrospectively analyzed the tear inflammatory factors: interleukin -1 β (IL -1 β), interleukin -6 (IL -6) and tumor necrosis factor - α (TNF - α), and dry eye symptom scores in 180 patients with different severity of dry eyes; Spearman correlation was used to examine the correlation between tear inflammatory factors (IL -1 β , IL -6, TNF - α) and dry eye symptom scores and order of severity. **Results** The levels of tear inflammatory factors (IL -1 β , IL -6, TNF - α) in patients residing at high altitude were significantly higher than those among patients in sub-plateau and plain areas ($P < 0.05$); tear inflammatory factors (IL -1 β , IL -6, TNF - α) were positively correlated with dry eye symptom scores and order of severity ($P < 0.05$). **Conclusion** High altitude hypoxia may promote the disease progression of dry eyes. The higher the altitude of patients with dry eyes, the higher the levels of tear inflammatory factors. Clinically, by detecting the concentrations of tear inflammatory factors IL -1 β , IL -6, and TNF - α , the degree of inflammation of the disease can be assessed, and targeted treatment can be guided clinically.

Key words Interleukin -1 β ; Interleukin -6; Tumor necrosis factor - α ; Plateau; Dry eye

干眼症是由泪液的质、量及动力学异常导致的泪膜不稳定或眼表微环境失衡, 可伴有眼表炎性反应、组织损伤及神经异常, 造成眼部多种不适症状和(或)视功能障碍^[1]。《中国干眼专家共识(2020年)》中显示, 干眼症多因素引起的慢性眼表疾病, 由环境因素中的高海拔和全身因素中的免疫系统疾病等^[1]。在环境因素中还包括光污染、射线、低湿度及强风力等, 而高原地区具备紫外线、日光辐射强, 干燥多风, 气候寒冷, 因此高原地区居民发生干眼症的风

险更高^[1]。临床有研究显示, 炎性反应贯穿于干眼症发生、发展, 在疾病进展中发挥着重要作用^[4]。高原地区患者长期处于缺氧状态, 使泪膜稳定性下降, 炎性细胞因子表达旺盛, 从而激活炎性反应信号通路, 促进炎性反应发生、发展, 从而诱发各种眼表疾病的发生, 其中炎性细胞因子白细胞介素 -1 β (interleukin -1 β , IL -1 β)、白细胞介素 -6 (interleukin -6, IL -6)、肿瘤坏死因子 - α (tumor necrosis factor - α , TNF - α) 表达水平明显升高^[5]。为探究炎性细胞因子 IL -1 β 、IL -6、TNF - α 在高原缺氧环境下干眼症发病机制中的作用及其相关性, 现报道如下。

资料与方法

1. 一般资料: 选取西宁市第一人民医院眼科 2021 年 1 ~ 12 月接诊的 180 例干眼症患者作为观察组。纳入标准: ①均存在易疲劳、异物感、干涩感、灼

基金项目: 青海省卫生健康委员会重点课题(2019 - wjzd - 14)

作者单位: 810099 西宁市第一人民医院眼科(吴娟、李贵俊、牛洁); 100005 中国医学科学院/北京协和医学院北京协和医院眼科(马瑾); 815099 玉树州人民医院五官科兼眼科(才文多杰)

通信作者: 吴娟, 电子信箱: wujuan6842@163.com

烧感等症状;②角膜荧光素钠染色显示角膜上皮着色结果是阳性;③泪膜破裂时间 < 10s;④年龄为 20 ~ 70 周岁;⑤配合度、依从性良好;⑥泪和高度 ≤ 0.35mm。排除标准:①合并免疫性、血液性疾病者;②哺乳期、妊娠期女性;③入组前 3 年存在眼科手术史者;④入组前 1 年佩戴角膜接触镜者;⑤入组前 3 天服用激素类、抗生素类、免疫抑制剂药物者;⑥合并肺炎等其他感染性疾病者;⑦合并恶性肿瘤者。同期健康体检中心 180 例健康人员作为对照组。观察组中男性 101 例,女性 79 例;患者年龄 18 ~ 65 岁,平均年龄为 40.52 ± 5.01 岁;病程 4 ~ 10 年,平均病程为 7.82 ± 1.45 年。对照组中男性 109 例,女性 71 例;年龄 28 ~ 67 岁,平均年龄为 40.85 ± 5.01 岁。两组患者性别和年龄比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。

2. 方法:泪液炎性细胞因子,以 10μl 毛细微量吸管吸取患者眼部泪液 10μl,所有受检者泪液采集均由同一名检验科医生完成,以 10cm 离心半径、2000r/min 离心速率,离心 10min,将上层清液分离,置于 -80℃ 冰箱待检,以酶联免疫吸附剂测定 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 法检测 IL-1β、IL-6、TNF-α,试剂盒均由齐一生物科技(上海)有限公司提供,一切操作谨遵相关说明书完成,所有血液样品必须在采集后的 2h 内完成相关指标检测。

3. 观察指标及判定标准:比较两组泪液炎性细胞因子 (IL-1β、IL-6、TNF-α) 表达情况和干眼症状

评分;比较观察组中轻度、中度、重度患者泪液炎性细胞因子 (IL-1β、IL-6、TNF-α) 和干眼症状评分;比较观察组中高原地区、亚高原地区、平原地区泪液炎性细胞因子 (IL-1β、IL-6、TNF-α) 和干眼症状评分。干眼症状评分:参照《中国干眼专家共识:检查和诊断(2020年)》中对于干眼症状评价标准进行评分,包括有无视力波动、视疲劳、不适感、疲劳感、灼烧感、异物感、干燥感,0 分是无症状,1 分是偶尔出现症状,2 分是间歇性地出现症状,3 分是持续性出现症状,总分是 21 分,最终计分越高,干眼症状越重^[6]。根据国际标准眼表疾病指数,共 12 题,每题 5 个选项,对于干眼症严重程度进行分级:轻、中、重度^[7]。

4. 统计学方法:应用 SPSS 26.0 统计学软件对数据进行统计分析,计数资料以例数 (百分数) [$n(\%)$] 表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,两组间比较采用两独立样本 t 检验;多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较,采用 $LSD-t$ 检验; Spearman 相关性分析泪液炎性细胞因子 IL-1β、IL-6、TNF-α 与干眼症状评分和严重程度的相关性,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 炎性细胞因子和干眼症状评分比较:观察组患者泪液炎性细胞因子 IL-1β、IL-6、TNF-α 均高于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 1)。

表 1 两组泪液炎性细胞因子和干眼症状评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	IL-1β (ng/L)	IL-6 (ng/L)	TNF-α (ng/L)	干眼症状评分 (分)
观察组 ($n = 180$)	180.62 ± 15.04	138.62 ± 15.44	18.62 ± 3.05	15.26 ± 2.04
对照组 ($n = 180$)	12.01 ± 1.52	9.82 ± 2.46	4.82 ± 0.44	3.15 ± 0.62
t	149.646	110.525	60.082	76.202
P	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

2. 不同严重程度患者泪液炎性细胞因子和干眼症状评分比较:根据国际标准眼表疾病指数,52 例轻度、80 例中度、48 例重度。不同严重程度观察组患者和对照组的炎性细胞因子和干眼症状评分比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);进一步两两比较,重度患者泪液炎性细胞因子 IL-1β、IL-6、TNF-α 表达均高于中度、轻度患者以及对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 2)。

3. 不同海拔地区患者泪液炎性细胞因子和干眼

症状评分比较:观察组中 60 例来自高原地区 (玉树州;海拔 4200m)、60 例来自亚高原地区 (亚高原海拔高度居于高原与平原之间,既能够维持一定程度的缺氧刺激,西宁市;海拔 2260m)、60 例来自平原地区 (北京市;海拔 50m);不同海拔地区患者和对照组的炎性细胞因子和干眼症状评分比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);进一步两两比较,高原地区泪液炎性细胞因子 IL-1β、IL-6、TNF-α 均高于亚高原、平原地区和对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 3)。

表 2 不同严重程度观察组患者泪液炎症细胞因子和干眼症状评分比较($\bar{x} \pm s$)

项目	IL-1 β (ng/L)	IL-6(ng/L)	TNF- α (ng/L)	干眼症状评分(分)
轻度($n=52$)	86.61 \pm 15.13	60.05 \pm 10.44	8.16 \pm 1.54	8.16 \pm 3.05
中度($n=80$)	162.52 \pm 23.44*	146.92 \pm 16.52*	16.92 \pm 3.05*	15.92 \pm 4.11*
重度($n=48$)	292.82 \pm 45.01*#	209.82 \pm 24.3*#	29.82 \pm 4.84*#	21.92 \pm 4.05*#
对照组($n=180$)	12.01 \pm 1.52*# Δ	9.82 \pm 2.46*# Δ	4.82 \pm 0.44*# Δ	3.15 \pm 0.62*# Δ
<i>F</i>	32.557	39.042	45.134	46.042
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

与轻度比较,* P <0.05;与中度比较,# P <0.05;与重度比较, ΔP <0.05

表 3 不同海拔地区患者泪液炎症细胞因子和干眼症状评分比较($\bar{x} \pm s$)

项目	IL-1 β (ng/L)	IL-6(ng/L)	TNF- α (ng/L)	干眼症状评分(分)
高原地区($n=60$)	265.92 \pm 30.11	186.92 \pm 20.44	27.11 \pm 3.95	20.92 \pm 3.14
亚高原地区($n=60$)	168.62 \pm 20.44*	138.62 \pm 15.11*	18.62 \pm 2.04*	16.92 \pm 2.04*
平原地区($n=60$)	105.26 \pm 16.88*#	90.52 \pm 6.08*#	9.82 \pm 1.45*#	9.26 \pm 3.55*#
对照组($n=180$)	12.01 \pm 1.52*# Δ	9.82 \pm 2.46*# Δ	4.82 \pm 0.44*# Δ	3.15 \pm 0.62*# Δ
<i>F</i>	25.145	26.544	19.647	15.657
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

与高原地区比较,* P <0.05;与亚高原地区比较,# P <0.05;与平原地区比较, ΔP <0.05

4. 泪液 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 与干眼症状评分、严重程度的相关性:泪液炎症细胞因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 与干眼症状评分、严重程度呈正相关,差异有统计学意义(P <0.05,表 4)。

表 4 泪液 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 与干眼症状评分和严重程度的相关性

指标	干眼症状评分		干眼症严重程度	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
IL-1 β	4.825	<0.05	5.354	<0.05
IL-6	5.012	<0.05	5.214	<0.05
TNF- α	5.096	<0.05	4.968	<0.05

讨 论

青海高原地区居民生活于高海拔的环境下,新鲜蔬菜、水果供应紧张,导致当天居民容易出现维生素 A 缺乏,同时受海拔高、风沙多、干燥、缺氧等因素影响易发生干眼症等眼科疾病^[8,9]。流行病学调查显示,近年来,我国干眼症的发生率明显增高^[10]。干眼症会降低患者视力,影响学习效率及生存质量,部分患者还会出现结膜血管充血,增加角膜溃疡、眼部感染等并发症发生率^[11]。黄家兰^[12]认为,干眼症结膜上皮增生、炎症反应与泪膜的稳定性有着极为密切的联系,由细胞因子介导的炎症反应是诱发干眼症的发病机制之一。

本研究显示,观察组泪液炎症细胞因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 均高于对照组,重度患者的泪液炎症细胞因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 均高于中度、轻度

患者和对照组,表明干眼症患者机体泪液炎症细胞因子水平远比健康人群的高,且随着干眼症病情加重,炎症细胞因子浓度也会逐渐增高。IL-1 β 属于促炎症细胞因子,会诱导心血管形成,参与、诱发级联炎症反应^[13]。IL-6 在抗感染、免疫调节中发挥着重要作用,属于促炎症细胞因子,一旦机体受到感染或创伤,血清 IL-6 水平会迅速增高^[14]。

TNF- α 是由 NK 细胞、T 细胞、巨噬细胞分泌的炎症细胞因子,具有抑制、杀伤癌细胞、促进细胞分化、增殖、抗感染的作用^[15]。干眼症患者由于泪液高渗透性的影响,泪膜的稳定性降低,从而导致眼表炎症被激活,免疫细胞分泌出大量的 IL-1 β 、IL-6、TNF- α ^[16]。高水平的 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 会进一步损伤上皮细胞,抑制黏蛋白分泌,加重干眼症状,从而形成一个恶性循环^[17]。另外,泪液高渗透还会将眼表的物理环境改变,引起角膜上皮细胞病变,打破促炎与抗炎性细胞因子之间的平衡,从而引起泪液炎症细胞因子水平增高^[18]。

本研究观察组中高原地区泪液炎症细胞因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 均高于亚高原、平原地区和对对照组。表明干眼症患者居住地的海拔越高,泪液炎症细胞因子水平也越高。海拔越高,紫外线、日光照射越严重,海拔每升高 100 米,紫外线照射强度就会增加 1.3%^[19]。紫外线照射越严重,发生角结膜炎的概率就越高,甚至还会引起睑板腺炎性,加快泪液蒸发,诱发或加重干眼症症状^[20]。因此,对于高海拔区域

的居民,应做好保暖、防寒准备工作,保证夜间有充足的睡眠,佩戴护目镜,及时补充维生素 A,从而起到预防干眼症发生的作用。泪液炎症性细胞因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 与干眼症状评分和严重程度呈正相关,与杨钊等^[21]研究结果相似,表明干眼症患者症状与泪液炎症性细胞因子存在一定相关性,医生通过定期监测泪液炎症性细胞因子变化,可评估患者疾病进展程度,具有重要的参考价值。本研究创新之处在于对高原地区不同海拔区域的干眼症患者泪液炎症性反应进行研究,但也存在一定不足,例如泪液采集是由同一名医生完成,受医生手法不稳定性等因素的影响,部分患者会由于眼表受到刺激而影响结果的准确性。

综上所述,高原缺氧环境是诱发干眼症的重要因素之一,居住地海拔越高,干眼症病情越重,泪液 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平越高,临床可通过检测泪液 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平评估干眼症患者病情进展程度,从而辅助医生制定或调整治疗方案,预防疾病加重。

参考文献

- 1 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
- 2 李俊杰, 谢擎, 孙志敏. 重组人表皮生长因子滴眼液联合卡波姆眼用凝胶对白内障超声乳化吸除术后干眼症患者炎症及氧化应激水平的影响[J]. 广西医学, 2020, 42(1): 33-36, 40
- 3 Wang MTM, Vidal-Rohr M, Muntz A, et al. Systemic risk factors of dry eye disease subtypes: a New Zealand cross-sectional study[J]. Ocul Surf, 2020, 18(3): 374-380
- 4 王鑫, 马炯叶. 雌激素孕激素联合玻璃酸钠滴眼液治疗绝经后干眼症患者的疗效及对基质金属蛋白酶和炎症细胞因子水平的影响[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(18): 4225-4228
- 5 屈明静, 贾玲葵. 高原地区种植体周围炎龈沟液患者与正常牙龈沟液中炎症细胞因子差异性及其护理体会[J]. 山西医药杂志, 2017, 46(15): 1897-1899
- 6 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

- 7 陈国玲, 王兴富, 韩宜平, 等. 非侵入式眼表综合分析仪可无创性评估干眼患者的眼表情况[J]. 基础医学与临床, 2020, 40(10): 1358-1361
- 8 李娜, 谭大勇, 王青, 等. ROS-P13K-Akt 在西宁地区干眼发病机制中的研究[J]. 西北国防医学杂志, 2021, 42(6): 477-482
- 9 Eguchi A, Inomata T, Nakamura M, et al. Heterogeneity of eye drop use among symptomatic dry eye individuals in Japan: large-scale crowdsourced research using DryEyeRhythm application[J]. Jpn J Ophthalmol, 2021, 65(2): 1-11
- 10 曾艳, 杨晓英, 李娇. 普拉洛芬联合玻璃酸钠对干眼症青少年患者视功能、泪液炎症性细胞因子及视觉相关生存质量的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(20): 33-36
- 11 蒋鹏飞, 黎冬冬, 彭俊, 等. 干眼症患者泪液炎症因子与症状体征相关性研究[J]. 国际眼科杂志, 2020, 20(4): 699-702
- 12 黄家兰. 疏肝养血润目针灸法对水样液缺乏性干眼症患者眼表炎症反应及泪膜稳定性的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(9): 979-983
- 13 陈迪, 张顺华, 卞爱玲, 等. 0.05% 环孢素滴眼液(II)治疗干燥综合征相关中重度干眼的有效性和安全性: 随机、双盲、安慰剂对照亚组研究[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2021, 15(3): 299-304
- 14 杨镇帆, 王世广, 赵玲, 等. 针刺联合明目地黄丸对干眼症患者眼表功能、生活质量和血清炎症因子的影响[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(9): 1755-1758, 1718
- 15 刘芳. 普拉洛芬联合人工泪液对干眼症患者的临床效果及对炎症细胞因子的影响[J]. 贵州医药, 2020, 44(2): 247-248
- 16 李能, 来坚. 氟米龙联合玻璃酸钠滴眼液治疗干眼的效果及对泪液中炎症因子的影响[J]. 国际眼科杂志, 2021, 21(3): 509-514
- 17 白鸽, 左红宇, 魏海英, 等. 干眼患者血清 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 的表达水平及危险因素分析[J]. 贵州医药, 2020, 44(7): 1085-1086
- 18 陈玉红, 何莲, 刘作颖. 重组人表皮生长因子凝胶联合玻璃酸钠滴眼液治疗对白内障超声乳化术后干眼症患者泪膜稳定性、泪液基础分泌量的影响[J]. 实用医院临床杂志, 2021, 18(1): 162-165
- 19 李辰跃, 黄鹏, 谭泽宇, 等. 南海某驻岛部队官兵干眼症流行病学研究及影响因素分析[J]. 第三军医大学学报, 2021, 43(24): 2603-2608
- 20 Palme C, Mulrine F, Meneely RN, et al. Assessment of the correlation of the tear breakup time with quality of vision and dry eye symptoms after SMILE surgery [J]. Int Ophthalmol, 2021, 42(3): 1013-1020
- 21 杨钊, 何文静, 陈丽妃, 等. 干燥综合征患者角膜神经纤维改变和炎症浸润程度与干眼症状相关性研究[J]. 中国临床新医学, 2022, 15(2): 147-150

(收稿日期: 2022-05-11)

(修回日期: 2022-06-14)

(接第 163 页)

- 9 Wang J, Fu L, Yang H, et al. The anti-inflammatory effects of HMGB1 blockades in a mouse model of cutaneous vasculitis [J]. Front Immunol, 2020, 11: 2032
- 10 Yang H, Antoine DJ, Andersson U, et al. The many faces of HMGB1: molecular structure - functional activity in inflammation, apoptosis, and chemotaxis[J]. J Leukoc Biol, 2013, 93(6): 865-873
- 11 杨娜娜, 赵国晓, 马宏. 链球菌感染与过敏性紫癜及紫癜性肾炎的相关性研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2018, 45(10): 783-785
- 12 Wang X, Liu J, Yin W, et al. miR-218 Expressed in endothelial progenitor cells contributes to the development and repair of the kidney

microvasculature[J]. Am J Pathol, 2020, 190(3): 642-659

- 13 Zhang G, He X, Ren C, et al. Long noncoding RNA PCA3 regulates prostate cancer through sponging miR-218-5p and modulating high mobility group box 1 [J]. J Cell Physiol, 2018, 234(8): 13097-13109
- 14 Fu W, Ye W, Liu X, et al. Meta-analysis of the neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in Henoch-Schönlein purpura and its complications [J]. Int Immunopharmacol, 2021, 94: 107454

(收稿日期: 2022-06-07)

(修回日期: 2022-06-28)