

类风湿关节炎患者干眼特征与其活动度相关性研究

郝晓琳 刘 坚 朱 婧 宿梦苍 丁秋玲 张仲臣

摘 要 **目的** 本研究探讨类风湿关节炎患者干眼的发病特点,并对干眼的严重程度与类风湿关节炎疾病活动度的相关性进行研究,以期对类风湿关节炎干眼的发病机制能有进一步的了解,进而对类风湿关节炎干眼提供诊疗帮助。**方法** 收集笔者医院风湿免疫科经临床确诊的 2014 年 3 月 ~ 2016 年 12 月住院类风湿关节炎合并干眼患者 48 例,同期就诊于眼科门诊的非类风湿关节炎干眼患者(单纯干眼组)50 例和正常志愿者 50 例。对所有研究对象行眼表疾病指数(ocular surface disease index, OSDI)问卷评分、泪液分泌试验 I (schirmer I test, SIt)、泪膜破裂时间(tear break-up time, BUT)、角膜荧光染色(corneal fluorescein staining, FL)干眼相关指标进行统计,并同时采集红细胞沉降率(ESR)、C 反应蛋白(CRP)、类风湿因子(RF)等类风湿活动度相关的指标。依据干眼 BUT、SIt、FL 客观检测指标,对干眼严重程度分级,对类风湿关节炎疾病活动强度分级采用 DAS28 积分方法。对研究对象间类风湿性关节炎疾病活动度指标、干眼指标、类风湿性关节炎疾病活动度强度与干眼严重程度的相关性进行统计学分析。**结果** 3 组间 OSDI、SIt、BUT、FL 的检查结果比较,类风湿关节炎干眼组、单纯干眼组 SIt、BUT 低于正常对照组, OSDI、FL 高于正常对照组,总体比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。类风湿关节炎干眼组与单纯干眼组比较, BUT 低于单纯干眼组,差异有统计学意义($P < 0.05$); FL 高于单纯干眼,差异有统计学意义($P < 0.05$); OSDI、SIt 类风湿关节炎干眼组与单纯干眼组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$); 3 组间风湿活动性指标 ESR、CRP、RF 检查结果比较,单纯干眼组、正常对照组 ESR、CRP、RF 低于类风湿关节炎干眼组,总体差异有统计学意义($P < 0.05$); 单纯干眼组与正常对照组间差异无统计学意义($P > 0.05$); 类风湿关节炎干眼组中 BUT 与 ESR、CRP、RF 均呈负相关($P < 0.05$), FL 与 ESR、CRP、RF 均呈正相关($P < 0.05$), SIt、OSDI 与 ESR、CRP、RF 无相关性($P > 0.05$); 类风湿关节炎组疾病活动度强度与干眼指标 BUT 呈负相关($P < 0.05$), 与 FL 呈正相关($P < 0.05$), 与 SIt、OSDI 无相关性($P > 0.05$); 类风湿关节炎组干眼的严重程度与类风湿活动指标 ESR、CRP、RF 呈正相关($P < 0.05$)。**结论** 类风湿关节炎干眼患者较单纯干眼患者干眼症状重,推断类风湿关节炎干眼与单纯干眼可能存在不同的致病机制; 类风湿关节炎疾病活动度越高,干眼的症状越重,推测类风湿关节炎疾病活动度可能影响干眼的严重程度。类风湿关节炎的疾病活动度与干眼症状的严重程度之间存在相关性,推测通过对类风湿关节炎患者干眼症状检查,可以评价类风湿关节炎疾病活动度与病情。

关键词 类风湿关节炎 干眼 发病特点 活动度 相关性

中图分类号 R77

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.08.012

Characteristics of Dry Eye in Rheumatoid Arthritis Patients and Correlation between Rheumatoid Arthritis Activity. Hao Xiaolin, Liu Jian, Zhu Jing, et al. Department of Ophthalmology, Rheumatology and Immunology Department, Aerospace Center Hospital, Beijing 100040, China

Abstract Objective To investigate the characteristics of dry eye in patients with rheumatoid arthritis, and the correlation between dry eye and rheumatoid arthritis activity. In order to have further understanding of the pathogenesis of dry eye in rheumatoid arthritis patients, and to provide help for diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis associated dry eye. **Methods** Forty eight patients with rheumatoid arthritis and dry eye were selected from March 2014 to December 2016, and 50 dry eye patients without rheumatoid arthritis (simple dry eye group) and 50 normal volunteers. All the subjects underwent ocular surface disease index (OSDI), tear secretion test I (SIt), tear break-up time (BUT), corneal fluorescein staining (FL). The rheumatoid arthritis activity was evaluated by erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), rheumatoid factor (RF). The grading of dry eye severity was recorded according to the objective indexes of BUT, SIt and FL, and DAS28 integral was used for the intensity grading of rheumatoid arthritis activity. The characteristics of dry eye, the correlation between dry eye and rheumatoid arthritis activity were analyzed. **Results** The results of OSDI, SIt, BUT and FL in the three groups: SIt, BUT in rheumatoid arthritis (RA) dry eye group, simple dry eye group were lower than that

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81400370)

作者单位:100040 北京,航天中心医院眼科(郝晓琳、朱婧、宿梦苍、张仲臣),风湿免疫科(刘坚、丁秋玲)

通讯作者:张仲臣,电子邮箱:zy0710337@sohu.com

in the normal control group. The OSDI, FL were higher than that in the normal control group, the overall differences were statistically significant ($P < 0.05$). BUT in rheumatoid arthritis dry eye group was lower than that in simple dry eye group, FL was higher than that in simple dry eye group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The differences in OSDI, SIt between rheumatoid arthritis dry eye group and simple dry eye group were not statistically significant ($P > 0.05$). The results of ESR, CRP and RF in the three groups: ESR, CRP, RF in simple dry eye group and normal control group were lower than that in rheumatoid arthritis dry eye group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). There were no significant differences between simple dry eye group and normal control group in rheumatic activity indexes ($P > 0.05$). Negative correlations between BUT and ESR, CRP, RF in the rheumatoid arthritis dry eye group were observed ($P < 0.05$). Positive correlations between FL and ESR, CRP, RF in the rheumatoid arthritis dry eye group were observed ($P < 0.05$). No correlations between SIt, OSDI and ESR, CRP, RF were observed in the rheumatoid arthritis dry eye group ($P > 0.05$). The degree of rheumatoid arthritis activity was negatively correlated with BUT ($P < 0.05$), and was positively correlated with FL ($P < 0.05$), while no correlations in SIt, OSDI were observed ($P > 0.05$). The severity of dry eye was positively correlated with ESR, CRP and RF ($P < 0.05$). **Conclusion** The symptoms of rheumatoid arthritis dry eye group were more serious than those of simple dry eye group, and possibly there were different pathogenic mechanisms in the two groups. The higher the degree of rheumatoid arthritis activity was, more serious the dry eye symptoms were, showing that rheumatoid arthritis activity might affect the severity of dry eye. There was a correlation between rheumatoid arthritis activity and severity of dry eye, suggesting that the severity of dry eye might indicate the degree of rheumatoid arthritis activity.

Key words Rheumatoid arthritis; Dry eye; Characteristics of disease; Degree of rheumatoid arthritis activity; Correlation

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是以关节组织慢性炎症病变为主要病理改变的自身免疫性疾病, 早期可同时累及眼部, 出现眼部损害。干眼是眼表损害疾病最常见的一种类型, 症状主要包括眼表不适, 患者主诉眼部干涩、眼痒、眼部异物感, 视力出现变化, 行眼部检查可发现泪膜稳定性下降、泪液的渗透压升高, 有的可伴有眼表损害和炎症^[1]。由于早期对眼部症状没有足够的重视, 逐渐加重而最后引起眼部严重不适, 影响生活。目前对类风湿关节炎活动度临床上最常采 ESR、CRP、RF, 对诊断干眼症状采用对患者主观症状问卷评估, 以及 SIt、BUT、FL 客观检查, 较好反映出干眼的严重程度及临床特点。本研究将通过收集这些临床资料数据, 探讨类风湿关节炎干眼特点及其与类风湿关节炎疾病活动度的相关性, 使风湿免疫科医师能够重视眼部症状, 及早发现、及时治疗眼部症状, 使患者的生活质量得到提高。

资料与方法

1. 研究对象: 收集笔者医院风湿免疫科住院 2014 年 3 月 ~ 2015 年 12 月类风湿关节炎合并干眼患者 48 例 (类风湿关节炎病程 1 ~ 20 年, 平均 10 年), 患者平均年龄 53.25 ± 15.18 岁, 其中男性 11 例, 女性 37 例。同期就诊于眼科门诊的单纯干眼患者 50 例, 患者平均年龄 52.58 ± 12.91 岁, 其中男性 13 例, 女性 37 例。正常对照组 50 例, 平均年龄 53.60 ± 12.48 岁, 其中男性 12 例、女性 38 例。各组

在年龄、性别等方面比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。所有入组对象均接受视力、裂隙灯、眼压等常规检查, 以排除其他眼病。(1) 纳入标准: 干眼诊断依据 2013 年干眼临床诊疗专家共识^[2]: ①有干燥感、烧灼感、异物感、不适感、视力波动、疲劳感等主观症状之一, 且 $BUT \leq 5s$ 或 Schirmer I 试验 (无表面麻醉) $\leq 5mm/5min$ 可诊断干眼; ②有上述主观症状之一, $5s < BUT \leq 10s$ 或 $5mm/5min < Schirmer I$ 试验结果 (无表麻) $\leq 10mm/5min$ 时, 角结膜荧光素染色阳性, 亦可诊断为干眼。类风湿关节炎诊断依据美国风湿病学会 1987 年的诊断标准^[3]: 包括晨僵, 关节肿胀、疼痛, 皮下结节等典型症状。类风湿因子阳性 (效价 $> 1:20$)。①类风湿关节炎干眼组: 符合上述类风湿关节炎诊断标准, 且干眼诊断符合上述干眼诊断标准, 不伴有其他全身免疫疾病; ②单纯干眼组: 患者干眼诊断符合上述干眼诊断标准, 且不患有类风湿关节炎及其他全身免疫疾病; ③正常对照组: 患者不患有类风湿关节炎及其他全身免疫疾, 且不患有干眼。(2) 排除标准: 研究前 3 个月内发生过下列任何一种情况: 眼部接受过手术; 眼部近期使用过药物; 眼外伤; 患有其他眼部疾病; 患有其他自身免疫系统相关性疾病; 患有全身疾病如糖尿病、高血压等。

2. 方法: (1) 眼表疾病指数问卷评分 (ocular surface disease index, OSDI): 包括最近 1 周内, 患者是否有畏光、刺痛、异物感、视疲劳、视力下降等 5 个症状; 阅读、看电视、电脑使用、夜间开车是否被上述症

状影响;眼睛在风吹、干燥、冷空气等环境下,是否会感到不适,共 12 项,每项 0~4 分,最后将所有项目评分总和与回答项目数之比再乘以 25,所以最后评分为 0~100 分。(2)干眼客观体征检查:①泪膜破裂时间(tear break-up time, BUT)检查:将荧光素钠试纸(天津晶明新技术开发有限公司)经生理盐水 1 滴浸湿,轻接触研究对象球结膜,嘱其瞬目数次,待荧光素钠均匀分布于眼表后,患者置于裂隙灯显微镜钴蓝光下,接受检查,记录末次瞬目至角膜表面出现第 1 个黑斑的时间,记录 3 次,取平均值;②角膜荧光素染色(FL)检查:将荧光素钠试纸轻触受检者下睑结膜囊后,嘱其瞬目数次,待荧光素钠均匀分布于眼球表面,用裂隙灯钴蓝光对角膜进行观察,将角膜分为 4 个象限分别计分:角膜上皮无着色点,记为 0 分;角膜点状染色 < 5 点,记为 1 分;角膜点状染色 > 5 点,记为 2 分;角膜点状染色 ≥ 5 点,并有丝状或块状染色,记为 3 分。最后各象限相加取其合计值为 0~12 分;③泪液分泌实验(schirmer I test, SIt):将试纸条一端折叠后轻植入受检者下睑中外 1/3 处结膜囊内,嘱其双眼自然闭合 5min 后,测量试纸条从折叠端到末端湿润长度。(3)类风湿关节炎疾病活动强度分级:采用 DAS28 积分方法,依据 Preoo^[4]的方法计算,包括以下参数:压痛关节数(TJC)、肿胀关节数(SJC),ESR,计算 DAS28。记录 28 个关节积分:包括双手 10 个掌指关节,双手 10 个近端指间关节(计),2 个双腕关节,2 个双肘关节,2 个双肩关节,2 个双膝关节,合计 28 个。计算公式: $DAS28 = [(0.56 \times \sqrt{TJC} + 0.28 \times \sqrt{SJC} + 0.7 \times \ln ESR) \times 1.08 + 0.16]$ 。 $DAS28 < 2.6$ 为缓解期, $DAS28 \leq 3.2$ 为轻度活动, $3.2 < DAS28 \leq 5.1$ 为中度活动, $DAS28 > 5.1$ 为重度活动。(4)干眼严重程度分级:参考张汗承等^[5]设计标准,依据 BUT、SIt、FL 结果,进行记分、积分,根据积分将干眼分为无、轻、中、重 4 级。分级标准:3 项记分相加,总分之和除以 3,得平均数即为积分。如 BUT 记分为 1, SIt 记分为 2, FL 记分为 1, 则积分 = (1 + 2 +

1)/3 = 1.3, 则为中度干眼, 以此类推(表 1)。(5)类风湿关节炎活动度检测:对所有研究对象于清晨空腹采集静脉血 2ml, 采用魏氏法检定 ESR 速率, 正常参考值 < 20mm/h; 采用散射比浊法检测 CRP 值, 正常参考值 < 8mg/dl。散射比浊法检测 RF, 正常参考值 < 20IU/ml。

表 1 干眼轻、中、重分级

记分	BUT(s)	SIt	FL	积分	分级
0	≥ 10	≥ 10	0	0~0.3	无/可疑
1	6~10	6~10	1~4	0.7~1.0	轻
2	2~5	2~5	5~8	1.3~2.0	中
3	≤ 1	≤ 1	9~12	2.3~3.0	重

3. 统计学方法:采用 SPSS 20.0 统计学软件(IBM 公司, 美国)进行统计分析, 干眼指标 OSDI、BUT、SIt、FL 以及类风湿活动指标 ESR、CRP、RF 符合正态分布, 数据均采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 3 组间比较差异比较采用 χ^2 、单因素方差分析(One-way ANOVA), 多重比较采用 LSD 法, 方差不齐的情况, 采用非参数 Kruskal-Wallis H 检验。对类风湿关节炎 ESR、CRP、RF 血清学指标与 OSDI、BUT、SIt、FL 干眼指标相关性分析采用 Pearson 方法行相关性分析; 类风湿关节炎活动度与干眼严重程度相关性分析采用 Spearman 等级相关性分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 干眼指标 OSDI、BUT、SIt、FL 比较:3 组间差异均有统计学意义($F = 99.43, P = 0.00; F = 308.16, P = 0.00; F = 127.69, P = 0.00; F = 73.81, P = 0.00$)。对照组 BUT、SIt 高于类风湿关节炎干眼组、单纯干眼组, OSDI、FL 低于类风湿关节炎干眼组、单纯干眼组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。类风湿关节炎干眼组 BUT 低于单纯干眼组, FL 高于单纯干眼组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 而 OSDI、SIt 与非类风湿关节炎干眼组比较差异无统计学意义($P > 0.05$, 表 2)。

表 2 3 组间干眼相关指标的差异比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	干眼相关指标			
		OSDI 评分	SIt(mm/5min)	BUT(s)	FL 评分
类风湿关节炎组	48	43.02 $\pm$ 8.10	3.19 $\pm$ 2.07	4.46 $\pm$ 1.92 *	8.04 $\pm$ 3.03 *
单纯干眼组	50	42.66 $\pm$ 8.36 *	3.82 $\pm$ 2.01 *	5.84 $\pm$ 1.87 *	5.82 $\pm$ 2.76 *
正常对照组	50	23.50 $\pm$ 7.17	11.88 $\pm$ 1.75	10.22 $\pm$ 1.82	1.80 $\pm$ 1.81
F		99.43	308.16	127.69	73.81
P		0.00	0.00	0.00	0.00

与正常对照组比较, * $P < 0.05$

2. 类风湿关节炎疾病活动度指标比较:由于笔者医院对 RF 正常者,检验结果均报告阴性,所以 RF 比较采用 *Pearson* 卡方检验。RA 患者 RF 阳性率明显高于单纯干眼组、正常对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 127.38, P = 0.00$),单纯干眼组、正常对照组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。由于 ESR、CRP 方差不齐,采用非参数检验 *Kruskal - Wallis H* 检验结果显示,RA 患者显著高于单纯干眼组、正常对照组,3 组间比较,差异有统计学意义($H = 95.92, P = 0.00, H = 93.97, P = 0.00$);单纯干眼组与正常对照组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$,表 3、表 4)。

表 3 3 组间 RF 比较 (n)

组别	阳性	阴性	合计	阳性率(%)
类风湿干眼组	48	0	48	100
单纯干眼组	3	47	50	6
正常对照组	2	48	50	4
合计	53	95	148	35.80

$\chi^2 = 127.38, P = 0.00$

表 4 3 组间比较红细胞沉降率、C 反应蛋白 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	类风湿活动指标	
		红细胞沉降率(mm/h)	C 反应蛋白(mg/dl)
类风湿关节炎组	48	50.27 ± 24.24	43.1 ± 23.23
单纯干眼组	50	8.44 ± 4.31	5.56 ± 4.48
正常对照组	50	7.88 ± 4.33 *	5.60 ± 3.44 *
H		95.92	93.97
P		0.00	0.00

与类风湿关节炎组比较, * $P < 0.05$

3. 类风湿关节炎疾病活动度指标与干眼指标的相关性:*Pearson* 相关分析显示,类风湿干眼组 BUT 与 ESR、CRP、RF 结果呈负相关($r = -0.409, P = 0.004; r = -0.361, P = 0.012; r = -0.296, P = 0.041$)。FL 与 ESR、CRP、RF 结果呈正相关($r = 0.329, P = 0.022; r = 0.378, P = 0.008; r = 0.431, P = 0.002$)。OSDI、SIt 与 ESR、CRP、RF 结果无明显相关性($P > 0.05$,表 5)。

表 5 类风湿关节炎疾病活动度指标与干眼指标的相关性

指标	ESR		CRP		RF	
	r	P	r	P	r	P
OSDI	-0.099	0.505	-0.066	0.658	-0.043	0.773
SIt	-0.255	0.080	-0.144	0.330	-0.285	0.050
BUT	-0.409	0.004	-0.361	0.012	-0.296	0.041
FL	0.329	0.022	0.378	0.008	0.431	0.002

4. 类风湿关节炎疾病活动度分级与干眼指标相关性:依据 DAS28 积分方法,对类风湿关节炎疾病活动度强度分级,行 *Spearman* 等级相关分析显示,类风湿关节炎疾病活动度分级与干眼指标 BUT 呈负相关($r = -0.454, P = 0.001$),与 FL 呈正相关($r = 0.566, P = 0.000$),与 SIt、OSDI 无相关性($r = -0.137, P = 0.355; r = -0.246, P = 0.092$)。

5. 干眼严重程度与类风湿关节炎疾病活动度相关性:根据上述干眼严重程度分级标准,行 *Spearman* 等级相关分析显示,干眼严重程度与干眼 ESR、CRP、RF 均呈正相关($r = 0.329, P = 0.023; r = 0.466, P = 0.001; r = 0.459, P = 0.001$)。

讨 论

类风湿关节炎是一种临床上常见的病因不明结缔组织疾病,目前认为与自身免疫相关,特点是滑膜的异常增生、血管翳形成侵入关节软骨,导致骨和关节软骨的破坏^[6]。该病多见于中年女性,国内发生率约为 0.2% ~ 0.4%,主要侵害部位为手足小关节,还可累及肺,心,眼,神经系统等其他器官或组织^[7]。多种细胞因子、mRNA、信号转导通路均会参与滑膜、骨质破坏。研究显示,在 RA 患者血清和滑膜液中,IL-6 水平升高与 RA 的疾病活动度、关节破坏程度影像学表现呈正相关^[8]。IL-6 与受体 α 或膜型受体结合,通过信号转导蛋白(gp130),完成细胞内信号转导。该过程依赖 Janus 家族蛋白酪氨酸激酶(JAK)/信号转导及转录活化因子 3(STAT3)途径和丝裂原活化蛋白激酶级联放大反应实现,可促进急性时相反应蛋白(CRP)的表达与分泌,导致炎性细胞增殖,引起自身免疫性损伤^[9]。

在 RA 早期,IL-17 可能通过介导炎性细胞浸润,导致滑膜细胞分泌表皮生长因子与抗肝细胞生长因子等增多,引起滑膜血管翳形成,进而破坏关节组织。IL-17 还可诱导 IL-1、IL-6、IL-23 和 TNF-α 的表达增加,加重局部炎性反应^[10]。类风湿关节炎最常见的眼部症状为干眼,约 10% ~ 35% 的类风湿关节炎患者患有干眼,其发病机制可能是多种因素引起的机体免疫功能异常,免疫介导的炎性损伤是类风湿关节炎的主要发病机制,同样也是各类干眼发病的共同机制^[11,12]。引起机体细胞和体液免疫反应发生异常,造成泪腺组织受损、结膜杯状细胞减少等病变,免疫反应介导的淋巴细胞开始浸润泪腺组织,致使其上皮细胞增生、破坏、退化、萎缩,进而纤维组织取代正常泪腺组织,使泪腺组织分泌功能减退,泪液

分泌减少^[13]。结膜杯状细胞减少,黏蛋白与泪液分泌减少,泪膜稳定性下降,泪液蒸发加快,角膜上皮脱落,加重干眼症状^[14]。

本研究中干眼的指标检测包括主观检测和客观检测,主观检测采用 OSDI 评分问卷,客观检测采用 BUT、SIt、FL。OSDI 依据患者临床症状、主观感受、生活习惯、环境分为眼部不适、视功能、环境触发因素 3 部分,能较好地反映出患者的病情。本研究中,类风湿关节炎干眼组、单纯干眼组 OSDI 评分高于正常对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),说明干眼患者的主观感受较正常对照组明显,但类风湿关节炎干眼组与单纯干眼组 OSDI 评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),推测可能与该指标容易受到研究对象知识水平、学历、文化差异以及囊括不够全面,对研究会有一定影响。还有可能说明两组研究对象对干眼的主观感受程度基本无异。BUT 在临床干眼的诊断中被广泛应用,其能够很好反映泪膜的稳定性。

本研究中类风湿关节炎干眼组、单纯干眼组 BUT 均短于正常对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),说明干眼患者泪膜稳定性较差。类风湿关节炎干眼组 BUT 时间短于单纯干眼组,差异有统计学意义($P < 0.05$),反映出类风湿关节炎患者干眼症状更重。由于泪膜的稳定性是维持眼表面健康的基础,任何眼表面的损伤因素均可致泪膜稳定性的破坏而引起干眼。正常泪膜从外向内包括脂质层、水液层、黏蛋白层 3 层。BUT 能够反应泪膜的质、量以及泪液动力学。在正常人中,两次瞬目之间泪膜在一定时间内是保持完整的。泪膜脂质层、黏蛋白层对维持泪膜的质量具有重要作用,如果睑板腺阻塞,或者分泌功能障碍,必然会影响到脂质层。若结膜杯状细胞由于受到炎症刺激或者淋巴细胞浸润,都会使其不能正常分泌黏蛋白或黏蛋白分泌减少,影响到泪膜的黏蛋白层亲水性。同样由于泪液的分泌量减少、泪液蒸发过快,则泪膜对角膜的保护屏障作用就会减弱,出现角膜干燥、上皮点状或片状缺损,严重者可造成角膜穿孔、溃疡。脂质层、水液层、黏蛋白三者之间紧密相关,任何一层出现障碍,都会引起泪膜稳定性下降,丧失泪膜的完整性,BUT 时间都会缩短。单纯干眼组一般是由于睑板腺功能障碍、睑缘炎等导致脂质分泌减少以及环境、生活习惯影响泪液分泌。类风湿关节炎组较单纯干眼组 BUT 更短,除上述因素外,还可能与结膜杯状细胞受到损害,影响泪膜结构和成分有

关^[15]。

SIt 是临床上最常用的测量泪液分泌量的检测方法,一般采用不使用表面麻醉,测定的是反射泪液分泌情况^[2]。在本研究中类风湿关节炎组、单纯干眼组检测均检测到泪液分泌量较正常对照组减少($P < 0.05$),说明干眼患者会出现泪液分泌减少。但类风湿关节炎组、单纯干眼组结果差异无统计学意义($P > 0.05$)。推测可能是类风湿关节炎对干眼的影响主要是集中在泪膜结构与成分,造成泪膜的不稳定,对泪液分泌的量影响不大有关。还有可能是由于本研究收集的样本量未达到一定要求,而未体现出两者之间的差异,需要扩大样本量进一步研究。FL 反映角膜上皮的完整性及眼表的损害程度,即可通过角膜损伤情况反映出泪膜的情况^[16]。在研究中观察到类风湿关节炎组、单纯干眼组出现角膜染色明显增加,且类风湿关节炎组较单纯干眼组 FL 评分更高,差异有统计学意义($P < 0.05$),进一步说明类风湿关节炎影响泪膜的稳定性,由于黏蛋白紧贴角膜上皮,黏蛋白的不足,必然影响到角膜上皮层。通过对 3 组间 BUT、FL 以及 SIt、OSDI 潜在的影响因素分析,可以推测出类风湿关节炎患者干眼症状更重,这与文献报道基本相符。

目前临床上分析 RA 的活动度主要依据主要为类风湿因子(RF)、红细胞沉降率(ESR)、C 反应蛋白(CRP)等血清学指标及临床症状^[17]。RF 主要包括 IgM、IgG、IgA 3 种血清型。IgM 由种系基因决定分泌的一种 RF 自然血清型;病理性 IgM、IgG、IgA 是由 RA 患者中特殊细胞分泌,在 1987 年修订的 RA 诊断标准中,凝集法检测 RF(主要是 IgM - RF)效价 $> 1:20$ 可作为 RA 诊断标准之一^[18]。研究者发现高活动期 RA 患者 IgM - RF、IgA - RF 水平较低活动期、稳定期患者水平显著升高。ESR 作为临床常规检验的项目。对某些疾病如风湿热、结核的诊断、疗效观察、预后等有参考价值,特别是在对病情的动态观察分析有很好的价值,也是自身免疫性疾病、感染性疾病发生、发展、疗效观察和预后判断的重要依据。ESR 能很好反应类风湿关节炎疾病的活动性。

CRP 作为一种急性时相反应物,其浓度的检测在临床上对炎症、感染、组织损伤、肿瘤等疾病的诊断、治疗、病情评估、预后判断等非常有帮助。CRP 水平在类风湿性关节炎伴有组织的增生、损伤时出现升高。经过抗风湿治疗后,其水平开始下降,因此 CRP 能够反映类风湿关节炎疾病活动度,临床上诊断

RA 可以测定 CRP 水平,作为一个参考指标之一。本研究通过分析三者与干眼指标 OSDI、BUT、SIIt、FL 的相关性,结果显示,BUT 与类风湿关节炎疾病活动度指标 ESR、CRP、RF 呈负相关 ($P < 0.05$),FL 与类风湿关节炎疾病活动度指标 ESR、CRP、RF 呈正相关性 ($P < 0.05$),说明类风湿关节炎的病情能够影响到患者眼部症状,类风湿关节炎疾病活动度指标 ESR、CRP、RF 越高,干眼症状越严重。虽然 OSDI、SIIt 在研究中未显示出相关性 ($P > 0.05$),但并不一定表明类风湿关节炎疾病活动度不会影响到干眼病情,推测可能正如以上所阐述的原因,类风湿关节炎主要影响泪膜稳定性,笔者将进一步对此研究。

本研究依据 BUT、SIIt、FL 对干眼的严重程度进行分级,并且根据干眼严重程度分级与类风湿关节炎疾病活动度指标 ESR、CRP、RF 进行相关性研究,得出干眼严重程度与三者之间呈正相关 ($P < 0.05$),还进一步依据 DAS28 对类风湿关节炎的疾病活动强度进行分级,分析类风湿关节炎的疾病活动强度分级与 BUT、FL、OSDI、SIIt 的相关性,同样得出下列结果:类风湿关节炎疾病活动度分级与 BUT 呈负相关 ($P < 0.05$),与 FL 呈正相关 ($P < 0.05$),说明类风湿关节炎疾病活动度能够影响到干眼的严重程度。而与 OSDI、SIIt 无相关性 ($P > 0.05$),也可能是由于以上所阐述的原因。因此,类风湿关节炎疾病活动度能够影响到干眼的严重程度,干眼的严重程度可能间接反映出类风湿关节炎的活动强度。

参考文献

- 1 Lemp MA. The definition and classification of dry eye disease: report of the definition and classification subcommittee of the international dry eye workshop [J]. *Ocular Surface*, 2007, 5(2):75-92
- 2 中华医学会眼科学分会角膜病学组. 干眼临床诊疗专家共识 (2013 年版) [J]. *中华眼科杂志*, 2013, 49(1):73-75
- 3 葛均波,徐永健. 内科学 [M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社, 2013:811-812
- 4 Prevoo ML, Hh V' HM, van Leeuwen MA, *et al.* Modified disease activity scores that include twenty-eight joint counts. Development

- and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 1995, 38(1):44-48
- 5 张汗承,周祖嫌,陈卓,等. 干燥综合征中干眼病情的分级研究 [J]. *中华医学杂志*, 1994,74(2):117-118
- 6 Gisela O, Steve E, Anne H, *et al.* Study of the common genetic background for rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus [J]. *Anna Rheum Dis*, 2011, 70(3):463-468
- 7 中华医学会风湿病学分会. 反应性关节炎诊断及治疗指南 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2010, 14(4):265-270
- 8 姜楠,费允云,赵岩. 白细胞介素-6 阻断剂在类风湿关节炎的治疗应用 [J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2012, 6(3):232-236
- 9 Chiu YC, Lin CC. Peptidoglycan enhances IL-6 production in human synovial fibroblasts via TLR2 receptor, focal adhesion kinase, Akt, and AP-1-dependent pathway [J]. *J Immunol*, 2009, 183(4):2785-2792
- 10 Sun X, Zhao J, Liu R, *et al.* Elevated serum and synovial fluid TNF-like ligand 1A (TL1A) is associated with autoantibody production in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Scandinavian J Rheumat*, 2013, 42(2):97-101
- 11 叶任高,陆再英,谢毅,等. 内科学 [M]. 6 版. 北京:人民卫生出版社,2004:885-891
- 12 Chen Y T, Li S, Nikulina K, *et al.* Immune profile of squamous metaplasia development in autoimmune regulator-deficient dry eye [J]. *Mol Vision*, 2009, 15(9):563-576
- 13 黄冠南,王丽聪,张虹. 结缔组织病患者结膜印迹细胞凋亡研究 [J]. *中国循证医学杂志*, 2009, 9(9):949-952
- 14 Nichols KK, Lynn GM, Karla Z. The repeatability of clinical measurements of dry eye [J]. *Cornea*, 2004, 23(3):272-285
- 15 付智勇,王艳玲,王薇. 糖尿病患者干眼症的临床研究 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2010, 17:1285-1287
- 16 叶苑. 甲氨蝶呤与来氟米特治疗类风湿性关节炎的疗效和不良反应 [J]. *中外医学研究*, 2013,22:21-23
- 17 邓毅,吴雪峰,雷鸣,等. 对比检测血清中抗环瓜氨酸肽抗体对类风湿关节炎的诊断价值评估 [J]. *中国现代药物应用*, 2015,2:8-9
- 18 Bizzaro N, Mazzanti G, Tonutti E, *et al.* Diagnostic accuracy of the anti-citrulline antibody assay for rheumatoid arthritis [J]. *Clin Chem*, 2001, 47(6):1089-1093

(收稿日期:2017-11-04)

(修回日期:2017-11-14)

(上接第 47 页)

- 18 Nimmerjahn F, Dudziak D, Dirmeier U, *et al.* Active NF-kappaB signalling is a prerequisite for influenza virus infection [J]. *J Gen Virol*, 2004, 85(8):2347-2356
- 19 丁媛媛,赵钢涛,杨凡,等. 肉桂油对病毒性心肌炎小鼠心肌中 TLR4-NF-kappaB 信号转导的影响 [J]. *中国药理学杂志*, 2010, 45(5):348-352
- 20 廖谷清,赵红,邓立普,等. Toll 样受体 4 和 9 基因在肺纤维化大鼠的表达和意义 [J]. *北方药学*, 2017, 14(2):137-138

- 21 伍振辉,孟娴,胡佳伟,等. TLR4-MyD88-NF-kappaB 信号通路与肝炎-肝纤维化-肝癌癌相关性研究进展 [J]. *国际药理学研究杂志*, 2017, 44(5):396-401
- 22 张子杰,袁征,闫振宇. 肝细胞癌组织中 TLR4、MyD88、NF-kappaB 表达量及其与临床病理特征的相关性分析 [J]. *中国现代医学杂志*, 2017, 27(4):55-58

(收稿日期:2017-10-26)

(修回日期:2017-11-21)