

性激素与眼表及角膜相关疾病的研究进展

罗 畅, 邓应平

作者单位:(610041)中国四川省成都市,四川大学华西医院眼科
作者简介:罗畅,女,在读硕士研究生,研究方向:角膜病、屈光手术。

通讯作者:邓应平,博士,教授,硕士研究生导师,主任医师,研究方向:角膜病、屈光手术. dyp558@163.com

收稿日期:2012-01-18 修回日期:2012-03-15

Recent progress on sex hormone and its relationship with ocular surface and cornea diseases

Chang Luo, Ying-Ping Deng

Department of Ophthalmology, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Correspondence to: Ying-Ping Deng. Department of Ophthalmology, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China. dyp558@163.com

Received: 2012-01-18 Accepted: 2012-03-15

Abstract

• Gender difference is a common phenomenon in epidemiology research, which is also seen in ophthalmology diseases. This is mainly caused by different gene expressions as well as sex hormone regulation in both sexes. In recent years, more and more sex hormone receptors are found in ocular tissues including ocular surface and cornea, which indicates an important role for sex hormones in maintaining the normal ocular surface function. This review contains some recent reports on the relationship between sex hormone and ocular tissues as well as our perspectives on its further study.

• KEYWORDS: sex hormone receptor; sex hormone; dry eye; cornea; keratoconus

Luo C, Deng YP. Recent progress on sex hormone and its relationship with ocular surface and cornea diseases. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2012;12(5):872-875

摘要

性别差异是当今流行病学研究中的常见现象之一。这种现象的发生,除了与男女基因表达差异有关以外,更与性激素的调控有着密不可分的联系。在已知的各类眼科疾病中也存在着性别差异的现象。随着生物学相关研究的进展,研究人员在包括眼表及角膜在内的眼部组织中发现了越来越多的性激素受体,暗示性激素对眼表及角膜正常

功能的维持有着十分重要的作用。在此,我们将对目前已知的性激素和眼表及角膜间的关系的相关报道进行综述和讨论,并对未来的相关研究进行展望。

关键词:性激素受体;性激素;干眼;角膜;圆锥角膜

DOI:10.3969/j.issn.1672-5123.2012.05.20

罗畅,邓应平.性激素与眼表及角膜相关疾病的研究进展.国际眼科杂志 2012;12(5):872-875

0 引言

性别,即男性或女性,是人类最基本最重要的分类方法,无论何种水平的生物学研究,或者健康相关的研究中,该因素都应该作为最关键的分析因素之一^[1]。而性激素种类和水平的不同是两性最大的区别。性激素主要包括雌激素、孕激素、睾酮,在女性体内主要由子宫产生,男性则主要由睾丸分泌,通过体内血液循环能够到达体内所有组织,但只对靶器官具有效应^[2]。性激素的靶器官并不仅限于生殖分泌系统,也包括心血管系统、骨骼系统、内分泌系统、泌尿系统等在内的全身各系统组织。近年来,越来越多的流行病学报道表明许多疾病的男女发病率有很大差异,如干燥综合征、系统性红斑狼疮等好发于女性,或者某些疾病的发病在女性月经周期或者绝经期后有着很大的不同,如女性绝经期后患骨质疏松及一些心血管疾病的患病风险增加等^[3]。早在10a前,就已经在人、兔、鼠的泪腺、睑板腺、角膜、晶状体等眼部各组织中亦先后发现了性激素受体^[4]。此外,相关报道也暗示性激素水平对干眼症的发病或者角膜厚度形态等亦有不同程度的影响。因此,我们有必要对性激素在眼表及角膜等相关的影响作用及其临床意义方面进行探讨。

1 性激素的作用机制及对眼部组织的影响

性激素由性腺合成后分泌入血液循环,随着性激素结合蛋白的运载到达全身各组织后,通过与该部位受体结合,通过基因调控或者非基因调控产生相应作用。

1.1 性激素于眼表及角膜的基因调控 传统的基因调控,即性激素通过与靶器官内的性激素受体结合为复合物,该复合物作为转录调控蛋白与特异的核DNA序列结合,产生相应的效应。这种传统的基因调控相对缓慢,且持续时间较长。眼部组织中已经发现了许多性激素受体,可与性激素结合,通过传统基因调控发挥作用。Schirra等^[5]曾在2005年通过real-time PCR(RT-PCR)和基因芯片等生物学技术,发现雄激素可上调小鼠睑板腺内1080个基因表达,同时可下调小鼠睑板腺内518个基因,其中包括了睑板腺内脂质的代谢途径的调控相关基因。同时Suzuki等^[6]发现雌激素及孕激素可影响小鼠泪腺中多个基因的表达,3a后,Suzuki等^[7]离体分析小鼠睑板腺,提取腺体内的RNA,

通过小鼠基因芯片及 RT-PCR 结合生物信息学软件的评估,进一步证实了雌孕激素对小鼠睑板腺基因的表达具有一定影响作用。此外,性激素还对角膜上皮细胞中 600 个以上的基因表达具有影响作用^[8]。在性激素治疗的研究过程中,应考虑雄激素与雌孕激素在基因水平的影响上常表现出拮抗作用^[9],通过性激素的治疗可改变许多基因转录的活性,从而影响细胞的生长,细胞间交流及信号传递的改变,从而对相应组织或器官的状态进行改造^[6]。

1.2 性激素的非基因调控 非基因型调控,不同于传统的基因调控,并不是通过激活转录或翻译来产生效应,例如性激素可直接引起某些离子通道的改变而产生效应。而雌激素和孕激素可直接通过开启或阻断离子通道,或者影响一些膜通道的酶活性而产生相应效应。这种调控方式作用迅速,持续时间较短。在角膜内皮细胞中,已经证实存在钠钾泵,该离子通道是保持角膜相对脱水状态及其透明性的关键因素之一,而关于性激素是否可以通过非基因调控方式影响该离子通道正常功能,还有待更进一步研究。

2 性激素受体及其在眼部组织中的分布

2.1 性激素受体 性激素受体主要包括雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)及雄激素受体(AR)。此外,ER又分为两种亚型,即 ER α 和 ER β 。其中 ER 和 PR 对女性生殖器官的发育及第二性征的维持有着很大作用,如乳房的发育等,而 AR 主要负责男性器官的发育及维持男性第二性征,如胡须及低沉的声音等。有趣的是,雌激素的两种亚型的受体,即 ER α 和 ER β 很少在同一部位同时表达,ER α 主要激活细胞功能,而 ER β 主要抑制细胞功能。这些性激素受体在男性与女性体内均存在,但在数量和分布上却有很大的不同。全身许多组织器官中均有性激素受体,如心血管系统、泌尿系统、骨骼系统、免疫系统等。同时,性激素亦与全身许多疾病有着密切联系,如乳腺癌、骨质疏松、阿尔茨海默病等,此外绝经期后妇女心血管疾病发生的增高等都与性激素水平的改变有着密切联系^[3]。

2.2 性激素受体于眼表及角膜的分布 近几年来,随着检测技术手段的提高,我们更进一步发现眼部许多组织中亦存在性激素受体,同时,大量的流行病学报道也证实了性激素水平与许多眼部疾病的相关性。研究表明,在小鼠、兔和人的泪腺、泪腺腺泡上皮细胞、睑板腺、眼睑、球结膜与睑结膜、角膜、虹膜睫状体、晶状体、视网膜色素上皮细胞等均有性激素受体的 mRNA 表达^[4],其正常功能的维持和相关疾病的发生发展会受到性激素水平的影响。

3 性激素与眼表

3.1 性激素与正常眼表功能的维持 稳定的泪膜是维持眼表面健康的基础,泪膜的成分由睑板腺分泌的脂质、泪腺及副泪腺分泌的水样液和眼表上皮细胞(包括杯状细胞和非杯状细胞)分泌的黏蛋白所构成。许多研究都证实人睑板腺及泪腺包括球结膜睑结膜中均存在性激素受体,为性激素的靶器官^[4,10-14]。

性激素可影响泪腺泪液的分泌和睑板腺分泌脂质的质量和能力。雌孕激素在泪腺泪液分泌上有着协同作用^[6],有学者在基因水平证实了性激素影响小鼠睑板腺的基因调控,从而影响睑板腺的功能^[5-7]。相关研究证实睾

酮可促进睑板腺脂质的分泌^[10],从而提高泪膜的稳定性。此外,性激素在两靶器官的表达上面亦有着不同,如雌激素在男性泪腺组织中可影响 6.6% 的基因活性,而在女性中却高达 26.8%^[6],这似乎在一定程度上解释了某些疾病在男女构成比上的巨大不同。然而,也有部分早期的报道发现性激素在维持眼表正常功能上面不具有相关性^[15],这或许与实验设计方法及检测手段的不同有关。另外关于性激素在影响眼表组织基因调控后,又是如何影响其正常功能的研究还有待深入。

3.2 性激素与干眼 泪液的分泌能力降低和睑板腺功能的异常可导致干眼症的发生,前者称为泪液生成不足型干眼,后者导致的称为蒸发过强型干眼。其中睑板腺功能异常(MGD)为导致干眼的最主要原因,其主要为睑板腺分泌脂质的质量或分泌功能的异常,在后期可发展成为蒸发过强型干眼^[16]。

泪液的分泌能力的降低可直接导致干眼症。干燥综合征患者主要表现为全身腺体分泌能力的下降,在眼部表现为泪腺分泌能力的降低,表现为干眼症,其中原发性干燥综合征常伴随低水平的性激素^[17],有学者对干燥综合征妇女服用 7-甲异炔诺酮进行治疗,3mo 后,包括眼部干涩在内的干眼症状有明显的改善^[18]。性激素水平对泪腺正常功能的维持有着重要作用^[19]。绝经期后妇女雌激素水平显著降低,常有包括眼部干涩在内的各种综合症状,有研究表明,对绝经期妇女使用激素替代治疗后,其泪液分泌量有增加^[20,21]。然而,Erдем 等^[22]通过完全随机试验,得出绝经期妇女持续的使用激素替代治疗,可导致其患干眼症的风险增加。Versura 等^[23]通过对 29 个育龄期女性追踪调查,分析其在不同月经周期中的眼部症状和眼表情况,得出其主观感受,泪液分泌和泪膜稳定性随着月经周期中激素波动而波动,并且其干眼症状往往在雌激素高峰时刻最明显。此外干眼还与一些炎症因子有关,有学者报道雌激素可上调角膜上皮细胞内炎症因子的含量,故将雌激素作为导致干眼的一个相关因素^[24]。尽管许多报道有很多矛盾之处,但亦可说明性激素对正常眼表的维持有一定的作用,其具体作用机制还有待于进一步研究。

正常的睑板腺的功能是维持正常眼表功能的基础。睑板腺同其他的黏液腺一样,是雄激素的靶器官之一,雄激素对全身的黏液腺组织的发育、分化及脂质分泌均具有调控作用^[25]。对于睑板腺来说,雄激素可通过影响其脂质分泌的能力及质量,从而影响泪膜的稳定性。雄激素的缺乏,如妇女绝经期后、衰老及一些免疫系统疾病,常伴随睑板腺功能的降低,从而影响泪膜稳定性,最后导致干眼症的产生。在对干燥综合征患者的研究发现其腺体内缺乏雄激素的调节,从而更容易导致腺泡萎缩凋亡及导管内上皮增生等病变^[26]。这些也从另外一个角度解释了一些研究发现通过局部或全身使用雄性激素可促进睑板腺脂质的分泌,延长泪膜破裂时间,缓解干眼症状等^[27],同时为干眼症的临床治疗指明了一个新的方向。

4 性激素与角膜

4.1 性激素与角膜厚度 角膜和巩膜构成眼球壁最外层的纤维膜,其中央部角膜较薄,平均 520 μ m,周边部较厚,平均 650 μ m 以上。角膜由前向后可分为五层:上皮层、前

弹力层、基质层、后弹力层和内皮层。其中内皮层对维持角膜相对脱水状态及透明性有重要作用。现已证实角膜内皮细胞有着 Na^+/K^+ 泵,可维持角膜基质与房水产生渗透梯度,维持角膜基质不致肿胀。

角膜厚度具有明显的种族和民族差异,有报道称黑人妇女中央角膜厚度较其他种族更薄^[28]。较厚的角膜可在一定程度上反映角膜内皮功能,而较薄的角膜厚度对圆锥角膜的诊断及一些近视手术的术前检查具有重要意义。此外,角膜厚度的改变达到一定程度时可对视功能造成一定的影响。

在角膜的上皮层、基质层及内皮层中均检测到了性激素受体^[4],尽管关于性激素是如何通过与这些性激素受体结合维持角膜正常功能的研究还比较匮乏,但近年来有许多关于性激素对角膜正常生理功能有一定影响作用的报道,如女性角膜厚度随着月经周期而改变^[29,30], Affinito 等^[20]通过随机对照试验,研究绝经期妇女眼表及角膜情况,得出雌激素替代治疗具有一定的改善眼部症状,增加泪液分泌,降低眼内压,及增加角膜厚度的作用。至于性激素是否通过与性激素受体结合影响角膜内皮功能,或者直接通过非基因型调控,影响角膜内皮离子通道的改变从而导致角膜厚度的改变,这些都还有待于进一步的研究。

4.2 性激素与圆锥角膜 圆锥角膜是一种以角膜扩张为特征,致角膜中央变薄,前凸呈锥形并产生高度不规则散光的角膜病变,其发病机制仍不清楚。目前主要的学说包括“胶原学说、遗传学说、上皮学说、代谢与发育障碍学说”,其中目前广为接受的是胶原学说。了解一个疾病的发病机制,往往需要从其发病的特征入手,本病常常在青春期发病,发病过程活跃5~10a后可趋于静止。实验证明年龄与角膜细胞致密程度的改变有相关性^[31],并且有学者进一步证实圆锥角膜的进展与年龄呈负相关^[32]。在新西兰的一个横断面调查中,发现圆锥角膜患者中,男性构成比高于女性,并且男性发病年龄较女性更早^[33]。Barbara 对男性患者和女性患者的圆锥角膜发展情况及严重性做出长达4a的评估,发现男性患者较女性患者有更多的角膜瘢痕^[34]。此外,还有关于妇女绝经后角膜地形图改变的报道^[25],这些都提示圆锥角膜的发病及其进展与性激素水平有一定联系。

此外 Tachibana 等^[35]通过对突变小鼠进行纯系杂交后,分离出易感圆锥角膜的患病小鼠(SKC小鼠),即制造出遗传性圆锥角膜的动物模型。在SKC小鼠的动物实验中,所有雄性小鼠发病,雌性小鼠不发病,雄性小鼠在去势后,圆锥角膜的临床表现消失,而注射睾酮的雌性小鼠患圆锥角膜风险增加。这从动物实验方面体现了性激素与圆锥角膜的相关性。

同时,亦有一些关于怀孕后导致圆锥角膜,或者使其圆锥角膜加重的病案报道^[36,37]。众所周知,怀孕后雌孕激素的水平会增高,且雌孕激素与雄激素有一定拮抗作用,这似乎又与之前的流行病学调查结果及SKC小鼠模型有矛盾之处。性激素是否真与圆锥角膜存在相关性,哪种性激素才是其真正的危险因素及其具体作用机制还依赖于更深入的研究探讨。

5 展望

性激素受体广泛分布于眼部组织中,这有助于我们更进一步理解一些眼部疾病的发病机制,也为临床预防及治疗开辟了一个新的方向。目前我们的眼表及角膜疾病,如干眼、圆锥角膜等,在治疗过程中都忽略了性别及激素水平这一重要影响因素,了解性激素作用于眼表及角膜的具体作用机制,为我们将来的个体化治疗提供了可能的靶向药物治疗方向。此外,绝经期妇女的激素替代治疗亦逐渐来成为热点研究,激素替代治疗中对眼部的影响也不容忽视。尽管现在关于性激素与眼表及角膜的研究还有待完善,如机制及临床研究方面还比较匮乏,但我们相信,随着一些基础研究的进展,新型靶向药物的研发、新的给药途径等,都会为性激素于眼表及角膜的临床应用提供一个更新的平台。

参考文献

- 1 McCarthy M. "Sex matters", US report concludes. *Lancet* 2001;357(9267):1506
- 2 Gupta PD, Johar K Sr, Nagpal K, et al. Sex hormone receptors in the human eye. *Surv Ophthalmol* 2005;50(3):274-284
- 3 Masood DE, Roach EC, Beauregard KG, et al. Impact of sex hormone metabolism on the vascular effects of menopausal hormone therapy in cardiovascular disease. *Curr Drug Metab* 2010;11(8):693-714
- 4 Wickham LA, Gao J, Toda L, et al. Identification of androgen, estrogen and progesterone receptor mRNAs in the eye. *Acta Ophthalmol Scand* 2000;78(2):146-153
- 5 Schirra F, Suzuki T, Richards SM, et al. Androgen control of gene expression in the mouse meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(10):3666-3675
- 6 Suzuki T, Schirra F, Richards SM, et al. Estrogen's and progesterone's impact on gene expression in the mouse lacrimal gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(1):158-168
- 7 Suzuki T, Schirra F, Richards SM, et al. Estrogen and progesterone control of gene expression in the mouse meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(5):1797-1808
- 8 Suzuki T, Richards SM, Liu S, et al. Influence of sex on gene expression in human corneal epithelial cells. *Mol Vis* 2009;15(271-274):2554-2569
- 9 Sullivan DA, Jensen RV, Suzuki T, et al. Do sex steroids exert sex-specific and/or opposite effects on gene expression in lacrimal and meibomian glands? *Mol Vis* 2009;15(166):1553-1572
- 10 Schirra F, Richards SM, Sullivan DA. Androgen influence on cholesterologenic enzyme mRNA levels in the mouse meibomian gland. *Curr Eye Res* 2007;32(5):393-398
- 11 Liu S, Hatton MP, Khandelwal P, et al. Culture, immortalization, and characterization of human meibomian gland epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(8):3993-4005
- 12 Schirra F, Suzuki T, Dickinson DP, et al. Identification of steroidogenic enzyme mRNAs in the human lacrimal gland, meibomian gland, cornea, and conjunctiva. *Cornea* 2006;25(4):438-442
- 13 Spelsberg H, Klueppel M, Reinhard T, et al. Detection of oestrogen receptors (ER) alpha and beta in conjunctiva, lacrimal gland, and tarsal plates. *Eye (Lond)* 2004;18(7):729-733
- 14 Auw-Haedrich C, Feltgen N. Estrogen receptor expression in meibomian glands and its correlation with age and dry-eye parameters. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003;241(9):705-709

- 15 Kuscu NK, Toprak AB, Vatanserver S, *et al.* Tear function changes of postmenopausal women in response to hormone replacement therapy. *Maturitas* 2003;44(1):63-68
- 16 Nichols KK, Foulks GN, Bron AJ, *et al.* The international workshop on meibomian gland dysfunction: executive summary. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(4):1922-1929
- 17 Forsblad-d'Elia H, Carlsten H, Labrie F, *et al.* Low serum levels of sex steroids are associated with disease characteristics in primary Sjogren's syndrome; supplementation with dehydroepiandrosterone restores the concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (6): 2044-2051
- 18 Sartore A, Grimaldi E, Guaschino S. The treatment of Sjögren's syndrome with tibolone; a case report. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189 (3):894
- 19 Oprea L, Tiberghien A, Creuzot-Garcher C, *et al.* Influence des hormones sur le film lacrymal. *J Fr Ophthalmol* 2004;27(8):933-941
- 20 Affinito P, Sardo AD, Di Carlo C, *et al.* Effects of hormone replacement therapy on ocular function in postmenopause. *Menopause* 2003;10(5):482-487
- 21 Guaschino S, Grimaldi E, Sartore A, *et al.* Visual function in menopause: the role of hormone replacement therapy. *Menopause* 2003; 10(1):53-57
- 22 Erdem U, Ozdegirmenci O, Sobaci E, *et al.* Dry eye in postmenopausal women using hormone replacement therapy. *Maturitas* 2007; 56(3):257-262
- 23 Versura P, Fresina M, Campos EC. Ocular surface changes over the menstrual cycle in women with and without dry eye. *Gynecol Endocrinol* 2007;23(7):385-390
- 24 Suzuki T, Sullivan DA. Estrogen stimulation of proinflammatory cytokine and matrix metalloproteinase gene expression in human corneal epithelial cells. *Cornea* 2005;24(8):1004-1009
- 25 Aydin E, Demir HD, Demirturk F, *et al.* Corneal topographic changes in premenopausal and postmenopausal women. *BMC Ophthalmol* 2007;7:9
- 26 Porola P, Laine M, Virtanen I, *et al.* Androgens and integrins in salivary glands in Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 2010; 37 (6): 1181-1187
- 27 Sullivan DA, Sullivan BD, Evans JE, *et al.* Androgen deficiency, Meibomian gland dysfunction, and evaporative dry eye. *Ann N Y Acad Sci* 2002;966:211-222
- 28 Hanna CL, Roberts RT, Hwang SJ, Wilhelmus KR. Pachymetry of donor corneas; effect of ethnicity and gender on central corneal thickness. *Cornea* 2004;23(7):701-703
- 29 Giuffrè G, Di Rosa L, Fiorino F, *et al.* Variations in central corneal thickness during the menstrual cycle in women. *Cornea* 2007;26(2): 144-146
- 30 Goldich Y, Barkana Y, Pras E, *et al.* Variations in corneal biomechanical parameters and central corneal thickness during the menstrual cycle. *J Cataract Refract Surg* 2011;37(8):1507-1511
- 31 Niederer RL, Perumal D, Sherwin T, *et al.* Age-related differences in the normal human cornea; a laser scanning *in vivo* confocal microscopy study. *Br J Ophthalmol* 2007;91(9):1165-1169
- 32 Ertan A, Muftuoglu O. Keratoconus clinical findings according to different age and gender groups. *Cornea* 2008;27(10):1109-1113
- 33 Owens H, Gamble G. A profile of keratoconus in New Zealand. *Cornea* 2003;22(2):122-125
- 34 Fink BA, Sinnott LT, Wagner H, *et al.* CLEK Study Group The influence of gender and hormone status on the severity and progression of keratoconus. *Cornea* 2010;29(1):65-72
- 35 Tachibana M, Adachi W, Kinoshita S, *et al.* Androgen-dependent hereditary mouse keratoconus; linkage to an MHC region. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43(1):51-57
- 36 Soeters N, Tahzib NG, Bakker L, *et al.* Two cases of keratoconus diagnosed after pregnancy. *Optom Vis Sci* 2012;89(1):112-116
- 37 Bilgihan K, Hondur A, Sul S, *et al.* Pregnancy-induced progression of keratoconus. *Cornea* 2011;30(9):991-994