

# 气候性滴状角膜变性的危险因素及发病机制的研究进展

华志翔, 杨晋

引用: 华志翔, 杨晋. 气候性滴状角膜变性的危险因素及发病机制的研究进展. 国际眼科杂志 2020;20(10):1744-1747

基金项目: 新疆生产建设兵团中青年人才领军计划 (No. 2020CB030)

作者单位: (200031) 中国上海市, 复旦大学附属耳鼻喉科医院眼科

作者简介: 华志翔, 在读硕士研究生, 研究方向: 白内障、眼表疾病的研究。

通讯作者: 杨晋, 毕业于复旦大学, 博士, 主任医师, 研究方向: 白内障疾病的研究. jin\_er76@hotmail.com

收稿日期: 2020-02-26 修回日期: 2020-08-27

## 摘要

气候性滴状角膜变性 (CDK) 是一种以角膜前弹力层和基质层的油滴状沉积物及带状混浊为特征的获得性角膜退行性疾病, 可严重影响患者的视力。目前研究认为 CDK 的发生、发展是多种因素协同作用的结果, 但该病的发病特点及具体的发病机制尚不清楚。故本文通过对 CDK 的流行病学特点、角膜病变的组织形态、角膜沉积物的构成及 CDK 形成的微环境四个方面的研究进展进行综述, 为眼科医生认识及探究 CDK 提供参考依据。

**关键词:** 气候性滴状角膜变性; 危险因素; 眼表微环境; 角膜沉积; 地方病

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.10.17

## Research progress on the risk factors and pathogenesis of climatic droplet keratopathy

Zhi-Xiang Hua, Jin Yang

**Foundation item:** Young and Middle-aged Talent Leadership Program of Xinjiang Production and Construction Corps (No. 2020CB030)

Department of Ophthalmology, Eye and Ear, Nose, and Throat Hospital, Fudan University, Shanghai 200031, China

**Correspondence to:** Jin Yang. Department of Ophthalmology, Eye and Ear, Nose, and Throat Hospital, Fudan University, Shanghai 200031, China. jin\_er76@hotmail.com

Received: 2020-02-26 Accepted: 2020-08-27

## Abstract

• Climatic droplet keratopathy (CDK), an acquired corneal degenerative disease, is characterized by oil droplet deposits and banded opacity in the pre-corneal elastic layer and stroma layer, which can severely affect

the visual acuity of patients. Recently, many studies have indicated that various factors caused the occurrence and development of CDK. However, the pathogenesis and specific pathogenesis of the disease remain unclear. So this article aims to summarize four aspects of the CDK, including the epidemiological characteristics, the morphology of corneal lesions, the composition of corneal deposits and the ocular surface micro-environment, and then provide a reference for ophthalmologists to acknowledge and explore CDK deeply.

• **KEYWORDS:** climatic droplet keratopathy; risk factor; ocular surface micro-environment; corneal deposit; endemic

**Citation:** Hua ZX, Yang J. Research progress on the risk factors and pathogenesis of climatic droplet keratopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020;20(10):1744-1747

## 0 引言

气候性滴状角膜变性 (climatic droplet keratopathy, CDK) 是一种与暴露环境条件密切相关的获得性角膜退行性疾病, 并具有潜在致盲可能。该病特征为中晚期角膜前弹力层和基质层出现明显的油滴状沉积物及角膜的带状混浊。

早期病例报道中 CDK 曾被命名为 Bietti 结节性变性、角膜球状变性、慢性光老化性角膜病、布拉多角膜病等<sup>[1]</sup>。我国学者张金沼也曾于 1988 年报道于内蒙古发现一种临床表现相似的疾病, 并命名为蛋白样角膜变性<sup>[2]</sup>。这些基于种族、地理、职业、临床表现及可能的病因而产生的繁多的命名阻碍了进一步交流。1973 年 Freedman<sup>[3]</sup> 首次提出“气候液滴状角膜变性 (CDK)”一词, 强调了 CDK 发生发展中包括紫外线、干燥、风沙等在内的外部环境因素的主导作用及角膜前弹力层下滴状沉积物这一特征性改变。1992 年 Gray 等<sup>[1]</sup> 发表了一篇 CDK 相关综述, 系统回顾了早期的同类报道并确定了其相似性, 提议使用统一的命名来描述同类疾病, 即气候性滴状角膜变性 (CDK), 并逐渐被学界主流所接受。基于当前研究进展, 也有一些学者建议使用环境性滴状角膜变性 (environmental droplet keratopathy) 或环境相关性角膜蛋白退行性变 (environmental proteinaceous corneal degeneration) 来取代原有的名称, 但尚未得到共识。

根据临床和裂隙灯下表现, 可将 CDK 病程分为 3 个等级, 分别对应疾病的早中晚 3 个时期<sup>[3-4]</sup>。1 级: 在裂隙灯下, 仅可在患者鼻侧或颞侧角膜缘见到微小上皮下沉积。2 级: 角膜上皮下滴状沉积物逐渐增多, 体积增大, 并不断向角膜中央扩展, 侵及 2/3 以上角膜, 裂隙灯下瞳孔

水平线下方角膜呈哈气样改变。3级:疾病晚期,油滴状沉积物融合成片,呈带状横向覆盖角膜,有时也可隆起高出正常角膜上皮面,肉眼可见角膜表面琥珀色结节。此期患者视力严重下降且患者角膜敏感性降低,部分患者角膜可有无痛性溃疡,继发感染可导致角膜穿孔<sup>[5]</sup>。

### 1 CDK 的流行病学及危险因素研究

目前,CDK 确切病因不明。自报道以来,一直将流行病学作为致病机制研究的突破点,并取得了一定成果。近年来在内蒙古<sup>[4]</sup>、阿根廷<sup>[6-7]</sup>及印度多地<sup>[8-9]</sup>均有病例报道,而以上高发地区有相同的干燥、大风、扬尘和长期高紫外线辐射的环境特质。绝大多数流行病学调查结果支持 CDK 的发生与上述环境因素有关。户外暴露职业如渔民、农民、牧民等是 CDK 的易感人群,而个体的户外暴露时间及年龄是 CDK 的显著危险因素<sup>[6-7]</sup>。性别与民族是否为 CDK 的危险因素尚有争议。一些流行病学研究观察到了相同地区不同民族和性别人群间显著的患病率差异<sup>[6-7]</sup>,而我国内蒙古地区的流行病学研究也支持 CDK 的发生与民族有关,与性别无关<sup>[4]</sup>。此外,一项基于染色体的研究认为 CDK 患病率与民族无明显关联<sup>[10]</sup>。CDK 患病率在不同性别与民族之间的差异,可能基于社会分工、民族传统习俗等,首先影响了个体的户外暴露时间,继而对 CDK 的患病率产生影响。

除上述因素外,Suarez 等<sup>[6]</sup>最新研究表明,易感人群的饮食结构异常可能也是导致 CDK 的原因之一。基于 Suarez 等对阿根廷 4 地的调查结果,当气候、民族、职业和户外暴露时间相近时,饮食结构的不合理成为了重要的危险因素。对比其余 3 个日常以肉类为主食的地区,日常饮食中肉类的比例较低,蔬菜水果比例较高的 4 号地区人群翼状胬肉和结膜黄斑的发病率均低于前三者,且 CDK 患病率为 0。在后续研究中,Suarez 团队检测了 4 地受访者血清抗坏血酸(AA)浓度,结果显示 4 号地区患者血清中 AA 浓度显著高于其他 3 个地区。另有研究表明,角膜上皮细胞中的 AA 浓度高于全身任何其他组织,且角膜中高浓度的 AA 在紫外照射的防护中起重要作用<sup>[11-14]</sup>。然而由于基因的突变,人类无法自主合成 AA,必须依赖外源性的 AA 摄入来满足自身营养需求。提示饮食结构的不合理可能是首先通过影响机体整体的 AA 水平,继而作用于角膜局部,导致了 CDK 的发生。

### 2 CDK 患者的角膜组织形态学研究

组织形态学研究对了解疾病的发展及致病机制有重要意义,自报道以来,较多学者均对当地 CDK 患者角膜组织进行了组织形态学及病理学研究。光镜下 CDK 患者角膜 HE 染色观察显示,角膜基质层、前弹力层和上皮细胞下间隙均有大小不等的颗粒状沉积物<sup>[2,15-16]</sup>。故早期观点认为 CDK 患者的角膜沉积是可溶性血浆蛋白与紫外线发生光化学反应而产生的细胞外沉积。随着显微技术的进步,CDK 患者角膜形态学研究也逐渐深入。电镜下 CDK 患者角膜上皮细胞基本正常,病理损伤处可有局灶性增生、变性或缺如。前弹力层中有滴状变性物沉积,存在少量变性的上皮细胞,伴细胞核固缩,细胞质电子密度增高,近基底膜部有较高电子密度的沉积<sup>[17]</sup>。共聚焦显微镜下 CDK 患者角膜除前弹力层和基质内的颗粒状沉积物外,中晚期患者的间质神经形态及厚度不规则,基底

神经丛密度降低<sup>[18]</sup>。电镜及共聚焦成像提示 CDK 患者的角膜沉积并不是早期观点中的单纯的细胞外沉积,其沉积可能首先发生在变性的成纤维细胞内,在细胞裂解后沉积物外流至细胞外,并相互融合形成大小不一的颗粒状沉积。这些形态学上的改变也很好地解释了中晚期 CDK 患者角膜敏感性下降,出现无痛性溃疡的原因。此外,电镜及共聚焦显微镜下观察均显示随病情进展,边缘区树突状细胞不断增多,考虑 CDK 的进展可能也与炎症反应相关。

### 3 CDK 患者的角膜沉积物研究

CDK 的特征表现之一是角膜前弹力层和基质层的油滴样沉积,早期研究认为沉积物为非胶原蛋白,含有赖氨酸、络氨酸、精氨酸等蛋白质。蛋白沉积物的组分研究,一直是 CDK 致病机制的研究重点,但因 CDK 患者角膜沉积物极难溶解,且不易分离纯化,早期对 CDK 角膜蛋白沉积物的具体组成成分研究进展缓慢。

2000 年,Fujii 等<sup>[19]</sup>报道了人  $\alpha$ -晶体蛋白的 151 残基上的天冬氨酸(Asp)在人体老化过程中由左旋正天冬氨酸(L- $\alpha$ -Asp)转变为异常的右旋异天冬氨酸(D- $\beta$ -Asp),故认为 D- $\beta$ -Asp 多肽的生成与老化相关。在后续的研究中,利用针对上述多肽的自制抗体,该团队发现 CDK 角膜上皮沉积物中也有异常的晚期糖基化终末产物(AGEs)及 D- $\beta$ -Asp 的高表达,而在大泡性角膜炎和间质性角膜炎中未见相关表现,从而推测 CDK 的发生和老化进程具有一定相关性<sup>[20-22]</sup>。

2008 年,Menegay 等对 CDK 患者角膜沉积物行蛋白组学分析后发现了 105 种新的蛋白质,主要为细胞外基质(ECM)蛋白和血浆蛋白,其与机体细胞连接、黏附和细胞骨架的调节及能量代谢等功能相关<sup>[23-24]</sup>。此外沉积物中同时存在热休克蛋白(heat-shock proteins, Hsps)和泛素<sup>[23]</sup>。Hsps 作为一种分子伴侣,主要负责将慢性氧化应激导致形成的蛋白质聚集体恢复到其原始折叠状态,保持其功能并防止有害的聚集过程<sup>[25]</sup>。而当超过 Hsps 的阈值时,小多肽泛素(ubiquitin, Ub)将标记异常蛋白质并泛素化,能够被蛋白酶体识别并选择性降解<sup>[26]</sup>。这一发现揭示了 CDK 沉积的出现可能是由于角膜基质层成纤维细胞中蛋白酶体功能受损,导致了 Ub 结合物和蛋白质沉积物的聚集。而针对热休克和泛素通路调控进行的药物开发,或可为该病提供有效的治疗方式<sup>[27]</sup>。

虽然目前已经鉴定出角膜油滴状沉积物的一些成分,但对沉积物的具体成分仍有待研究。现阶段蛋白组学研究结果仅基于 2 例患者的滴状沉积物的样本,同时文献发表时间较为久远,数据库远不及现在丰富,如能结合最新的激光捕获显微切割技术,从 CDK 患者的角膜中获得更为纯化的沉积物,并通过质谱技术对其进行进一步分析,将能获得更为深入有价值的研究结果。

### 4 CDK 患者的眼表微环境研究

基于眼表微环境的观点,CDK 作为一种眼表疾病,不能简单理解为一种角膜前弹力层和基质层的蛋白变性,应同时考虑角膜病变的发生发展与泪膜、结膜和角膜基质微环境的共同作用有关。

流行病学研究提示 CDK 的发生与环境因素明确相关,而泪膜作为角膜与外界环境直接接触的部分,CDK 的发生与患者泪膜功能之间的关系目前尚不明确。有报道



显示干眼在 CDK 患者中并不常见<sup>[6]</sup>,且一项对澳洲原住民的研究显示 CDK 与干眼的发生之间没有明确的关联<sup>[28]</sup>,但根据本课题组在新疆收集的 CDK 病例资料显示(尚未发表的数据),约 1/3 患者有明确的干眼诊断(Schirmer-Test < 5mm/5min),远高于正常人群中的比例<sup>[29-30]</sup>。CDK 的发生是否与泪膜功能障碍和民族差异有关仍有待进一步研究。此外,Suarez 等<sup>[31]</sup>还利用脂质组学研究了 CDK 患者角膜上皮细胞中的磷脂成分,对比正常的角膜区域,CDK 区域的角膜上皮细胞内的磷脂总量较低,且有脂质成分缺失。推测是由于氧化应激的增加导致 CDK 病变角膜上皮细胞及微环境中的脂质参与反应并被耗竭。

随着无创泪液采集技术的进步和蛋白质组学技术的兴起,以泪液成分为代表的表微环境研究逐渐成为眼科研究中的热点。利用糖肽捕获技术和蛋白质组学技术,Lei 等<sup>[32]</sup>发现 CDK 患者的泪液中有 19 种未见于其他眼表疾病的 N 链糖基化蛋白,其中 5 种 N 链糖基化蛋白的水平与健康人群存在显著差异。而蛋白质的糖基化是一种常见的蛋白翻译后修饰,对蛋白质的结构和功能有重要影响。同时,糖基化也能通过改变蛋白构象的方式,增强其在水解环境中稳定<sup>[33]</sup>。这些蛋白的存在代表着 CDK 患者角膜局部组织的重塑和局部病变的进展,可作为 CDK 的早期标志物。

除全新的蛋白成分外,CDK 患者的泪液中还观察到大量的细胞促炎性因子,包括白介素(IL)家族中的 IL-1b、IL-8 及肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )和基质金属蛋白酶(MMPs)<sup>[34]</sup>。Holopainen 等<sup>[35]</sup>检测了 CDK 患者和正常人群泪液标本中 MMPs 和基质蛋白酶组织抑制剂(TIMP-1)的含量,发现 CDK 患者泪液中 MMP-2 和 MMP-9 水平升高,MMP-8 前体水平下降,TIMP-1 水平下降。MMPs 是一组结构和功能同源,能降解 ECM 中多种蛋白成分的内肽酶家族,其中 MMP-2/MMP-9 是明胶酶,而 MMP-8 是胶原酶,均可对角膜的基质层造成损害<sup>[36]</sup>。MMP-2 和 MMP-9 上升及 TIMP-1 的下降在翼状胬肉<sup>[37-38]</sup>、干眼<sup>[39]</sup>、角膜炎<sup>[36]</sup>及角膜化学损伤<sup>[40]</sup>等疾病中均有类似报道,可能提示其在 CDK 中也有类似的炎性损伤作用。而在 CDK 中因为某些原因未能正常合成或被耗竭的 MMP-8 其作用有待进一步证明。上述研究表明非特异性 MMPs 抑制剂和其他蛋白酶抑制剂或可用于预防 CDK 的进展。

## 5 小结

综上所述,CDK 是多种因素协同作用的结果,目前其具体病因尚不完全清楚,其发病机制有待进一步明确。但多数研究表明,角膜上皮损伤和氧化应激在 CDK 中扮演了重要角色。如何避免角膜损伤,延缓甚至逆转角膜沉积物的生成是预防和治疗 CDK 的有效方法。对流行病学、角膜形态学、沉积物成分学和眼表微环境的研究是研究 CDK 致病机制的重要方向。

## 参考文献

- 1 Gray RH, Johnson GJ, Freedman A. Climatic droplet keratopathy. *Surv Ophthalmol* 1992; 36 (4): 241-253
- 2 张金沼, 薄爱华. 蛋白样角膜变性的临床分析及流行病学调查. *中华眼科杂志* 1991; 27(6): 348-350
- 3 Freedman A. Climatic droplet keratopathy. I. Clinical aspects. *Arch*

- Ophthalmol* 1973; 89(3): 193-197
- 4 其其格, 邓世靖, 郭振山, 等. 内蒙古呼伦贝尔地区气候性滴状角膜变性流行病学调查. *眼科研究* 2007; 12: 978-981
- 5 Keshav BR, Zacheria G, Ideculla T, et al. Epidemiological characteristics of corneal ulcers in South shariya region. *Oman Med J* 2008; 23 (1): 34-39
- 6 Suarez MF, Correa L, Crim N, et al. Climatic Droplet Keratopathy in Argentina: Involvement of Environmental Agents in Its Genesis Which Would Open the Prospect for New Therapeutic Interventions. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 527835
- 7 Urrets-Zavalía JA, Knoll EG, Maccio JP, et al. Climatic droplet keratopathy in the Argentine Patagonia. *Am J Ophthalmol* 2006; 141 (4): 744-746
- 8 Mohan A, Jamil Z, Bhatnagar VC, et al. Prevalence of spheroidal degeneration of cornea and its association with other eye diseases in tribes of Western Rajasthan. *Indian J Ophthalmol* 2017; 65(10): 1010-1014
- 9 Elhusseiny AM, El Sheikh RH, Jamerson E, et al. Advanced spheroidal degeneration. *Digit J Ophthalmol* 2019; 25(4): 68-71
- 10 Schurr TG, Dulik MC, Cafaro TA, et al. Genetic background and climatic droplet keratopathy incidence in a Mapuche population from Argentina. *PLoS One* 2013; 8(9): e74593
- 11 Brubaker RF, Bourne WM, Bachman LA, et al. Ascorbic acid content of human corneal epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41 (7): 1681-1683
- 12 Jiang GJ, Li Y, You XG, et al. Establish an *In Vitro* Cell Model to Explore the Impacts of UVA on Human Corneal Endothelial Wound Healing. *Curr Eye Res* 2020; 45(9): 1065-1073
- 13 Hsueh YJ, Meir YJ, Yeh LK, et al. Topical Ascorbic Acid Ameliorates Oxidative Stress-Induced Corneal Endothelial Damage via Suppression of Apoptosis and Autophagic Flux Blockage. *Cells* 2020; 9 (4): 943
- 14 Delic NC, Lyons JG, Di Girolamo N, et al. Damaging Effects of Ultraviolet Radiation on the Cornea. *Photochem Photobiol* 2017; 93(4): 920-929
- 15 Garner A, Morgan G, Tripathi RC. Climate dropley keratopathy. II. Pathologic findings. *Arch Ophthalmol* 1973; 89(3): 198-204
- 16 Johnson GJ, Overall M. Histology of spheroidal degeneration of the cornea in Labrador. *Br J Ophthalmol* 1978; 62 (1): 53-61
- 17 Cullen AP. Photokeratitis and other phototoxic effects on the cornea and conjunctiva. *Int J Toxicol* 2002; 21(6): 455-464
- 18 Bhikoo R, Niederer RL, Hart R, et al. *In vivo* confocal microscopy of climatic droplet keratopathy. *Clin Exp Optom* 2013; 96(4): 430-432
- 19 Fujii N, Shimo-Oka T, Ogiso M, et al. Localization of biologically uncommon D-beta-aspartate-containing alphaA-crystallin in human eye lens. *Mol Vis* 2000; 6: 1-5
- 20 Kaji Y, Oshika T, Takazawa Y, et al. Immunohistochemical localisation of D-beta-aspartic acid-containing proteins in climatic droplet keratopathy. *Br J Ophthalmol* 2009; 93(7): 977-979
- 21 Kaji Y, Oshika T, Takazawa Y, et al. Accumulation of D-beta-aspartic acid-containing proteins in age-related ocular diseases. *Chem Biodivers* 2010; 7(6): 1364-1370
- 22 Kaji Y, Nagai R, Amano S, et al. Advanced glycation end product deposits in climatic droplet keratopathy. *Br J Ophthalmol* 2007; 91(1): 85-88
- 23 Menegay M, Lee D, Tabbara KF, et al. Proteomic analysis of climatic keratopathy droplets. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49 (7): 2829-2837
- 24 袁检宝. 角膜损伤修复与基质重塑的研究进展. *中华实验眼科杂*

- 志 2018; 36(4): 317–320
- 25 Kästle M, Grune T. Interactions of the proteasomal system with chaperones: protein triage and protein quality control. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2012; 109: 113–160
- 26 Karmon O, Ben Aroya S. Spatial Organization of Proteasome Aggregates in the Regulation of Proteasome Homeostasis. *Front Mol Biosci* 2020; 6: 150
- 27 Zhang X, Linder S, Bazzaro M. Drug Development Targeting the Ubiquitin–Proteasome System (UPS) for the Treatment of Human Cancers. *Cancers(Basel)* 2020; 12(4): 902
- 28 Taylor HR. Studies on the tear film in climatic droplet keratopathy and pterygium. *Arch Ophthalmol* 1980; 98(1): 86–88
- 29 Gong YY, Zhang F, Zhou J, *et al.* Prevalence of Dry Eye in Uyghur and Han Ethnic Groups in Western China. *Ophthalmic Epidemiol* 2017; 24(3): 181–187
- 30 Shimazaki J. Definition and Diagnostic Criteria of Dry Eye Disease: Historical Overview and Future Directions. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018; 59(14): DES7–DES12
- 31 Suarez MF, Piqueras MC, Correa L, *et al.* Phospholipidomic Studies in Human Cornea From Climatic Droplet Keratopathy. *J Cell Biochem* 2017; 118(11): 3920–3931
- 32 Lei Z, Beuerman RW, Chew AP, *et al.* Quantitative analysis of N-linked glycoproteins in tear fluid of climatic droplet keratopathy by glycopeptide capture and iTRAQ. *J Proteome Res* 2009; 8(4): 1992–2003
- 33 Bejarano E, Taylor A. Too sweet: Problems of protein glycation in the eye. *Exp Eye Res* 2019; 178: 255–262
- 34 Holopainen JM, Robciuc A, Cafaro TA, *et al.* Pro-inflammatory cytokines and gelatinases in climatic droplet keratopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53(7): 3527–3535
- 35 Holopainen JM, Serra HM, Sanchez MC, *et al.* Altered expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors as possible contributors to corneal droplet formation in climatic droplet keratopathy. *Acta Ophthalmol* 2011; 89(6): 569–574
- 36 Zhang J, Wang S, He Y, *et al.* Regulation of matrix metalloproteinases 2 and 9 in corneal neovascularization. *Chem Biol Drug Des* 2020; 95(5): 485–492
- 37 Feng QY, Hu ZX, Song XL, *et al.* Aberrant expression of genes and proteins in pterygium and their implications in the pathogenesis. *Int J Ophthalmol* 2017; 10(6): 973–981
- 38 靳怀运, 王剑锋. 翼状胬肉发病机制研究进展. *国际眼科杂志* 2016; 16(6): 1080–1083
- 39 Jamerson EC, Elhusseiny AM, ElSheikh RH, *et al.* Role of Matrix Metalloproteinase 9 in Ocular Surface Disorders. *Eye Contact Lens* 2020; 46 Suppl 2: S57–S63
- 40 宋东宇, 高明宏, 李冬梅. 角膜碱烧伤中 PMNs 与 MMP-9 的关系. *国际眼科杂志* 2019; 19(11): 1844–1847