

doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2021.03.04

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1000-4432.2021.03.04>

· 论著 ·

咖啡因摄入对健康成年人泪膜动力学的影响

王怡欣^{1,2}, 黄丽¹, 吴护平^{1,2}, 李程^{1,2}

(1. 厦门大学眼科研究所, 厦门附属眼科中心, 福建 厦门 361102;

2. 福建省眼科学与视觉科学重点实验室, 厦门大学医学院, 福建 厦门 361102)

[摘要] **目的:** 研究短时间内大量摄入咖啡因对健康成年人眼表泪膜动力学的影响。**方法:** 受试者为12名健康的成年人(20~30岁), 没有既往眼表疾病史。受试者在恒定的常规条件下摄入5.0 mg/kg咖啡因(取咖啡粉剂按浓度预调)。在摄入咖啡因前后2 h进行泪膜参数评估和泪液收集。受试者接受了泪河高度、泪膜破裂时间、Schirmer I试验、眼压和平均脂质层厚度的测量。**结果:** 摄入大量咖啡因后, 泪河高度、泪膜破裂时间和眼压的检测值显著增加, 而平均脂质层厚度的检测值与摄入咖啡因之前相比显著下降。摄入咖啡因后, Schirmer试纸收集的泪液量改变无明显统计学意义, 未观察到咖啡因对泪液分泌的影响中的性别差异。**结论:** 在大量摄入咖啡因后, 眼表泪液动力学发生显著改变且咖啡因可以刺激健康的非干眼受试者的泪液分泌。

[关键词] 咖啡因; 泪液; 眼表; 干眼

Effects of caffeine intake on tear film dynamics in healthy adults

WANG Yixin^{1,2}, HUANG Li¹, WU Huping^{1,2}, LI Cheng^{1,2}

(1. Eye Institute & Affiliated Xiamen Eye Center, School of Medicine, Xiamen University, Xiamen Fujian 361102, China;

2. Fujian Provincial Key Laboratory of Ophthalmology and Visual Science, Xiamen Fujian 361102, China)

Abstract **Objective:** To investigate the effects of high caffeine intake in a short period on tear film dynamics in healthy adults. **Methods:** The participants were 12 healthy adults (20–30 years old) with no history of ocular surface disease. Participants were given 5.0 mg/kg caffeine (preset the coffee powder according to the concentration) under constant routine conditions. Tear film parameters were assessed and tear collection was performed 2 h before and after caffeine intake. The tear meniscus height, non-invasive tear break-up time, Schirmer I test, intraocular pressure and average lipid layer thickness were all measured after a large amount of caffeine intake. **Results:** The tear meniscus height, non-invasive tear break-up time and intraocular pressure were significantly increased after caffeine intake, while the average lipid layer thickness was significantly lower than that before caffeine intake. The amount of

收稿日期 (Date of reception): 2020-06-27

通信作者 (Corresponding author): 李程, Email: cheng-li@xmu.edu.cn

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81770891); 国家重点研发计划项目 (2018YFA0107301)。This work was supported by the National Natural Science Foundation (81770891) and National Key R&D Program (2018YFA0107301), China.

tear fluid collected by Schirmer's I test paper was not statistically significant, and there was no gender difference in the effects of caffeine on tear secretion. **Conclusion:** After high caffeine intake, ocular tear dynamics are significantly altered and caffeine can stimulate tear secretion in healthy, non-dry-eyed subjects.

Keywords caffeine; tears; ocular surface; dry eye

干眼是一种多因素眼表疾病,其特征为泪膜的体内平衡失调,并伴有眼部症状,包括炎症、损伤和神经性异常。在过去的30年中,全球对干眼的认识大大提高。各种生活方式因素均会影响干眼症状,例如,人们普遍认为大量摄入咖啡后,其中咖啡因的利尿作用是导致干眼的危险因素,但是摄入咖啡因反而会增加泪液分泌,以减轻干眼症状。然而,目前仅极少数研究探索了咖啡因与泪液分泌之间的关系,且尚未有定论。

咖啡因是1,3,7-三甲基黄嘌呤,是天然存在的化合物,属于称为黄嘌呤生物碱的化学物质家族,是药理学上最常用的药物之一。在巧克力、可乐饮料、咖啡、茶、可可等多种食物中均有它的影子。咖啡因在体内的作用与其摄入剂量有关,低剂量对身体各系统的影响微弱,高剂量则作用显著。咖啡因具有刺激精神活动、升高血压、加速心率、松弛平滑肌、利尿、中断睡眠等效果。咖啡因可以影响神经系统,泪腺分泌的水性泪液也受到咖啡因的影响。基于此,本研究比较了正常人摄入咖啡因前后的泪液成分及泪膜功能的改变,旨在发现短期内摄入大量咖啡因对泪液分泌的作用。

1 对象与方法

1.1 对象

本研究为单中心、前瞻性研究,招募12名健康志愿者,男女比例为1:1,年龄20~30岁,体重指数(body mass index, BMI)为20~25 kg/m²。受试者均需填写眼表疾病指数量表(Ocular Surface Disease index, OSDI)。纳入标准:通过医学访谈和体格检查以及正常的实验室筛查测试以评估受试者的健康状况;无全身性疾病、眼科手术或干眼症状。受试者没有使用任何药物或滴眼剂;参与实验人群没有任何其他与咖啡因相关的不适症状。此外,所有受试者都无长期饮用咖啡的习惯。

受试者体重为44~90 kg,每位参与者按自身体重摄入5.0 mg/kg的咖啡因,因此,每个参与者

的咖啡因摄入剂量为220~450 mg,均在生理承受范围内。受试者在参与实验1周前未摄入含咖啡因的任何饮料,以确保此前摄入的咖啡因被完全代谢,并防止任何可能的残留效应。4 d足够使人体内的咖啡因完全代谢,1周的缓冲时间可以彻底清除人体内咖啡因的残留。咖啡因的半衰期为2.5~6 h,摄入后135 min (2.5 h)浓度开始下降。因此,2 h后,咖啡因的作用效果可能降低。

本研究经厦门大学眼科研究所医学伦理委员会审查并批准。同一位研究者对受试者在摄入咖啡因前后进行检测。评估泪膜破裂时间、泪河高度、平均脂质层厚度、眼压和Schirmer I试验。受试者在下午2点进行摄入前检测,摄入含咖啡因饮品后(咖啡因摄入量/体重=0.5 mg/kg)2 h进行同样检测,期间无进食,无使用眼药水,无其他可能影响泪膜的活动。

1.2 方法

1.2.1 裂隙灯检查

使用裂隙灯显微镜照相系统(BQ9001M9900,瑞士HAAG-STREIT公司)对受试者进行眼前节观察、评估和照相记录。嘱受检者坐于显微镜前,将下颌放置在颌托上,前额紧贴额带,目光平视正前方指引灯的灯源处,检查者调整焦距至受试者角膜清晰地呈现在配套的照相设备中。在10倍镜下拍摄受试者摄入咖啡因前后角结膜图像,用于观察泪膜、角膜形态、结膜充血情况等变化。

1.2.2 角膜荧光素染色评分

在裂隙灯下用16倍镜观察在钴蓝光照射下的角膜,以角膜中央瞳孔中心为原点建立坐标系,包括鼻上侧、鼻下侧、颞上侧、颞下侧,分别评估角膜4个象限的荧光染色情况并给每个象限染色情况计分:无着色为0分,轻度点状着色为1分,中度着色为2分,重度或片状大面积着色为3分。综合总计为最后角膜荧光素染色结果最后得分。

1.2.3 眼压

采用非接触式眼压计(NCT,日本Topcon公司)来测量患者眼压。嘱患者睁眼保持静止,使用

非接触式眼压计, 反复测量3次后取平均值。

1.2.4 泪河高度和泪膜破裂时间

使用Keratograph 5M眼表综合分析仪(德国Oculus公司)进行泪河高度和泪膜破裂时间的无创测量。首先捕获下泪液膜的图像, 并使用积分尺在每个对象中测量泪河高度。通过测试泪膜在红外线中的破裂来记录泪膜破裂时间。闪烁2次后录制泪膜破裂时间图像, 直到主体再次闪烁, 取3次平均值。Keratograph 5M提供了2个泪膜破裂相关参数: 泪膜第1次破裂的时间和25 s内所有区域的平均破裂时间。因此, 平均泪膜破裂时间高于泪膜第1次破裂时间, 并在本研究中纳入使用。

1.2.5 平均脂质层厚度

以LipiView干涉仪(美国TearScience公司)来测量泪膜脂质层厚度。干涉色颜色评估是以干涉色单位(interference color unit, ICU)进行的, 1 ICU相当于1 nm。自动分析20 s内的平均LLT, 同时记录了20 s内部分闪烁的频率。

1.2.6 Schirmer I试验

对受试者进行Schirmer I试验以评估摄入咖啡因前后受试者的眼泪量。将滤纸(中国天津的金明

有限公司)在每个下眼睑内放置5 min, 并记录纸吸收的水分作为衡量产生的泪液量。

1.3 统计学处理

采用SPSS 21.0统计学软件进行数据分析, 采用GraphPad Prism 7.0(GraphPad Software, Inc.)进行图表分析。Wilcoxon符号秩检验和对照 t 检验用于比较泪膜和眼表变化。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

本研究通过对照 t 检验对测得的实验组和对照组数据进行统计分析, 图1为裂隙灯观察结果, 图2列出了与各干眼参数的分析结果, 摄入咖啡因后受试者泪河高度和泪膜破裂时间均增加, 眼压在生理范围内上升, 泪液分泌量整体改变小, 泪液成分中平均脂质层厚度下降。提示受试者摄入咖啡因后的泪液分泌比摄入咖啡因前泪液分泌增多, 即咖啡因可增加泪液的产生, 但降低了泪液中脂质含量。

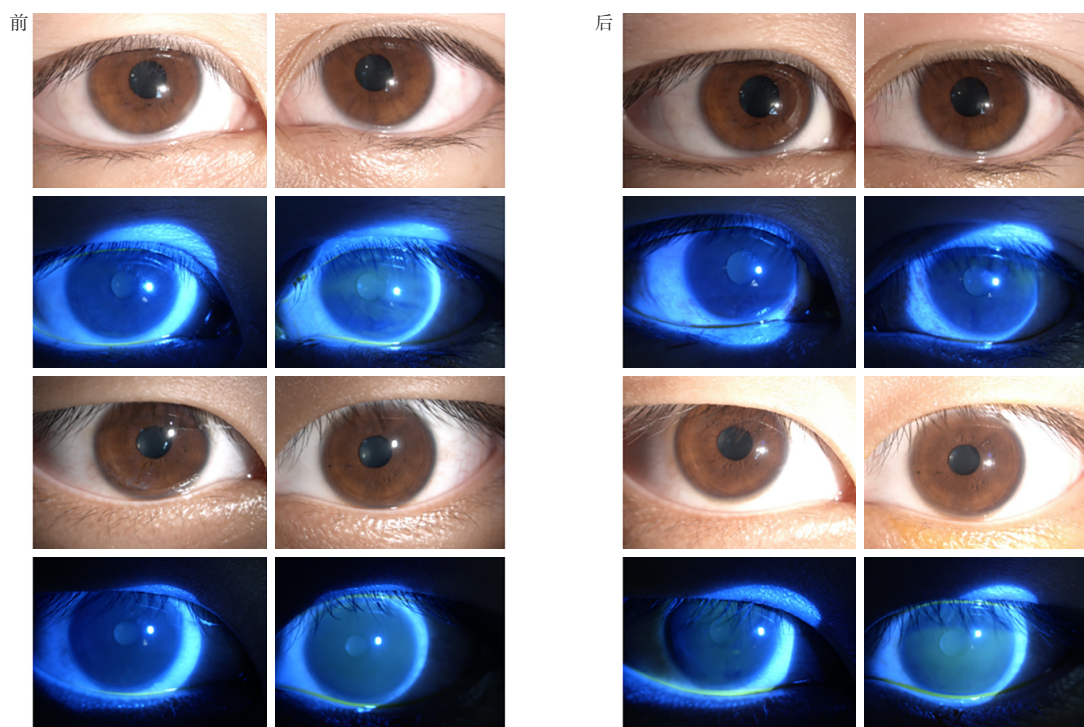


图1 摄入咖啡因前后裂隙灯观察及角膜荧光染色结果

Figure 1 Slit lamp observation and corneal fluorescence staining results before and after caffeine intake

摄入咖啡因前后眼前节裂隙灯照像观察无明显改变, 角膜染色评分无明显变化。

There was no significant change in the image of slit lamp together with the corneal staining score before and after caffeine intake.

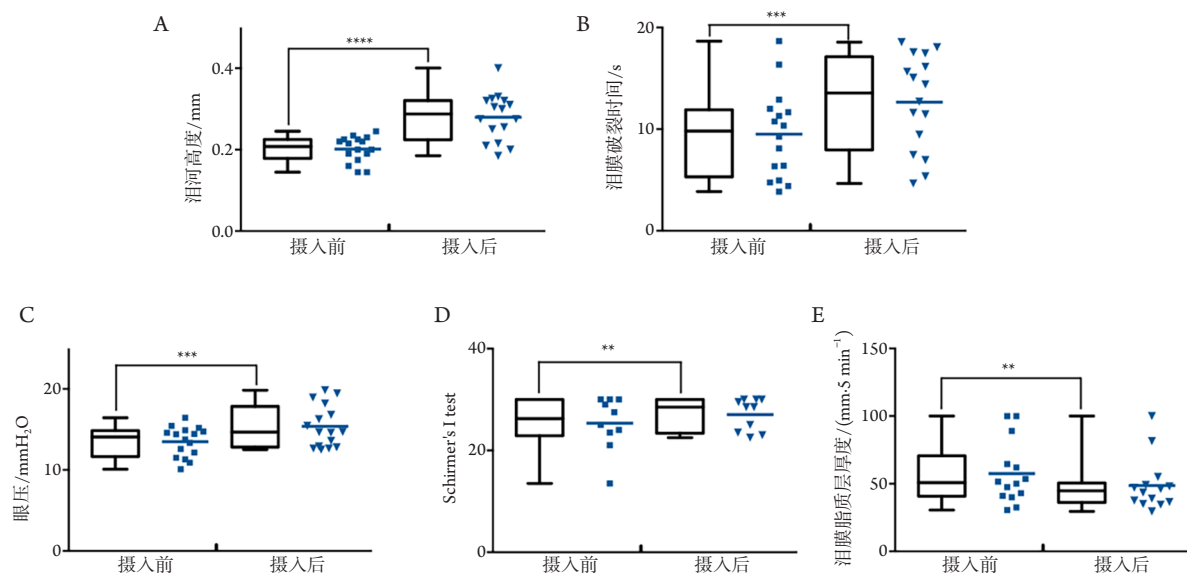


图2 志愿者摄入咖啡因前后的检测参数结果

Figure 2 Parameter results before and after caffeine intake

(A)摄入咖啡因后泪河高度(mm)增加; (B)摄入咖啡因后泪膜破裂时间增加; (C)摄入咖啡因后眼压上升; (D)摄入咖啡因后Schirmer's I test变化无统计学意义; (E)摄入可咖啡因后平均泪膜脂质层厚度下降。 $*P<0.05$, $**P<0.01$, $***P<0.001$, $****P<0.0001$ 。

(A) The tear meniscus height grows after caffeine intake; (B) the non-invasive tear break-up time grows after caffeine intake; (C) the intraocular pressure increases after caffeine intake; (D) there was no statistical significance in the Schirmer's I test changes after caffeine intake; (E) the average tear film lipid layer thickness decreases after caffeine intake. $*P<0.05$, $**P<0.01$, $***P<0.001$, $****P<0.0001$.

3 讨论

咖啡因是目前为止使用最广泛的精神活性物质, 对泪膜动力学有一定的影响^[1-2]。Chia等^[3]在澳大利亚发表的一项研究表明咖啡因的摄入不是干眼的重要危险因素。其中, 在长期咖啡因摄入者中, 13%的患者患有干眼, 而在无咖啡因摄入者中, 17%的患者患有干眼^[4]。研究^[5-6]表明: 在一定范围内适度摄入咖啡因是安全的。但经常摄入咖啡因会增加罹患各种全身疾病的风险。咖啡是成人中咖啡因的主要来源, 本研究通过自身对照试验精确地量化了咖啡因的摄入量, 发现大量摄入咖啡因对泪液分泌的影响。

咖啡因的摄入是个长期累积的慢性过程, 为明显观察到咖啡因对人体眼部的作用和影响, 本研究在生理范围内给予受试者大剂量摄入, 旨在放大咖啡因短时间内的作用效果便于观察, 并且在安全范围内探讨咖啡因的作用, 这是一种能得到直观结果的全新的尝试。各研究观察到的咖啡因对泪液分泌的影响机制尚不清楚^[7-9]。因此, 本研究在合理范

围对潜在的机制进行了假设。咖啡因是一种非选择性竞争性腺苷拮抗剂, 会增加副交感神经通路的神经递质乙酰胆碱的水平^[10]。乙酰胆碱主要作用于泪腺, 通过1,4,5-肌醇三磷酸/ Ca^{2+} /二酰基甘油依赖性信号转导途径, 它会刺激毒蕈碱受体和G蛋白, 从而导致细胞内钙浓度的上升和激活 Ca^{2+} /钙调蛋白激酶, 可磷酸化特定蛋白以激活顶膜和基底膜中的离子通道。这会导致电解质、水和蛋白质的分泌, 因此刺激了泪液的分泌。像其他甲基黄嘌呤一样, 咖啡因对3,5-环的抑制作用核苷酸磷酸二酯酶(cAMP-PDE)2也可以解释其对泪腺有刺激作用。这种cAMP-PDE可以将cAMP酶降解为非环式单磷酸腺苷, 因此, 抑制磷酸二酯酶可延长cAMP的生物半衰期^[11-13]。

本研究的主要局限性与设计时的样品选择有关。首先, 本研究仅选择了健康人群进行检测, 不包括具有轻度症状的患者; 其次, 这项研究是一项横断面研究, 无法定义两者之间的因果关系。同时受试者有年龄和基础健康情况的筛选, 样本量较小, 不能完全代表一般人群, 并且参与

者的泪液分泌正常, 从而可推断出对一般人群地发现, 但不确定咖啡因对于其他年龄段受试者是否也会产生类似的效果。此外, 对咖啡因的耐受性可能还会影响本研究的结果, 因为已知咖啡因耐受性会影响某些咖啡因的生理作用, 例如利尿作用和影响腮腺分泌物^[14-15]。另外, Schirmer I 试验可作为泪液分泌的临床指标, 但仍有一些局限性, 包括可重复性低等。而且该测试的灵敏度较低, 并且该检测固有的局限性包括受试者在没有麻醉的情况下会有反射性泪液分泌等。

综上所述, 在健康的无干眼症状的受试者中, 口服摄入咖啡因可以刺激泪液分泌。未来需进行重复研究, 使用大量样本, 进一步进行泪液成分的蛋白质组学分析, 以重复稳定的实验结果探究其机制, 为干眼的治疗方式提供参考。

参考文献

1. Eddy NB, Downs AW. Tolerance and cross-tolerance in the human subject to the diuretic effect of caffeine, theobromine and theophylline[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1928, 33(2): 167-174.
2. Winsor AL, Strongin EI. A study of the development of tolerance for caffeinated beverages[J]. *J Exp Psychol*, 1933, 16(5): 725-734.
3. Nawrot P, Jordan S, Eastwood J, et al. Effects of caffeine on human health[J]. *Food Addit Contam*, 2003, 20(1): 1-30.
4. Jeong K J, Choi J G, Park E J, et al. Relationship between Dry eye syndrome and frequency of coffee consumption in Korean adults: Korea National Health and Nutrition Examination Survey V, 2010-2012[J]. *Korean J Fam Med*, 2018, 39(5): 290-294.
5. Kardon R. Anatomy and physiology of the autonomic nervous system//Walsh and Hoyt's Clinical Neuro-Ophthalmology[M]. Baltimore, MD, USA: Lippincott-Williams & Wilkins, 2005: 649-714.
6. Carter AJ, O'Connor WT, Carter MJ, et al. Caffeine enhances acetylcholine release in the hippocampus in vivo by a selective interaction with adenosine A1 receptors[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1995, 273(2): 637-642.
7. Martini D, Del Bo' C, Tassotti M, et al. Coffee consumption and oxidative stress: a review of human intervention studies[J]. *Molecules*, 2016, 21(8): 979.
8. Olthof MR, Hollman PC, Zock PL, et al. Consumption of high doses of chlorogenic acid, present in coffee, or of black tea increases plasma total homocysteine concentrations in humans[J]. *Am J Clin Nutr*, 2001, 73(3): 532-538.
9. Watanabe T, Arai Y, Mitsui Y, et al. The blood pressure-lowering effect and safety of chlorogenic acid from green coffee bean extract in essential hypertension[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2006, 28(5): 439-449.
10. Trantakis IA, Spaniolas S, Kalaitzis P, et al. Dipstick test for DNA-based food authentication. Application to coffee authenticity assessment[J]. *J Agric Food Chem*, 2012, 60(3): 713-717.
11. Sugino T, Aoyagi S, Shirai T, et al. Effects of citric acid and l-carnitine on physical fatigue[J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2007, 41(3): 224-230.
12. Satoh Y, Ide Y, Sugano T, et al. Hypotensive and hypertensive effects of acetaldehyde on blood pressure in rats[J]. *Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi*, 2008, 43(3): 188-193.
13. Clary BD, Terry RJ, Creger CR. The potentiation effect of citric acid in aureomycin in turkeys[J]. *Poult Sci*, 1981, 60(6): 1209-1212.
14. Xu H, Wang L, Shi B, et al. Caffeine inhibits the anticancer activity of paclitaxel via down-regulation of α -tubulin acetylation[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 129: 110441.
15. Mitchell LJ, Mayer CA, Mayer A, et al. Caffeine prevents prostaglandin E1-induced disturbances in respiratory control in neonatal rats: implications for infants with critical congenital heart disease[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2020, 319(2): R233-R242.

本文引用: 王怡欣, 黄丽, 吴护平, 李程. 咖啡因摄入对健康成年人泪膜动力学的影响[J]. *眼科学报*, 2021, 36(4): 259-263. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2021.03.04

Cite this article as: WANG Yixin, HUANG Li, WU Huping, LI Cheng. Effects of caffeine intake on tear film dynamics in healthy adults[J]. *Yan Ke Xue Bao*, 2021, 36(4): 259-263. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2021.03.04