

doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2021.03.11

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1000-4432.2021.03.11>

大气污染物NO₂与干眼的临床相关性

李娟¹, 于康², 葛倩敏², 石文卿², 林启², 张雨晴², 黎彪², 袁晴², 闵幼兰², 邵毅²

(1. 西安市第四医院眼科, 西安 710004; 2. 南昌大学第一附属医院眼科, 南昌 330006)

[摘要] 目的: 探讨大气污染物NO₂水平与干眼患病的相关性。方法: 选取2014年1月至2018年1月共计75 279例干眼患者的临床资料, 进行资料汇总。空气质量和天气数据来自西安市气象局2014—2018年的每日环境空气质量数据。分析中包括的环境空气污染物NO₂。所有数据均按小时收集。计算每个变量的每日平均值, 并计算本研究中使用的每周平均值。本研究中患者均自愿参加, 并经南昌大学第一附属医院医学研究伦理委员会批准。结果: 干眼的门诊就诊次数与NO₂水平显著相关。本研究发现不同年龄段的人受到不同的参数变化影响, 环境中NO₂的浓度对于全年龄段的人患干眼有显著相关性, 对性别无选择性, 男女均会因为NO₂在环境中的不同水平而患干眼。较高水平的环境NO₂会增加门诊患者干眼的概率。我们通过对患者人数的累计与环境中NO₂浓度进行相关性分析, 发现其有显著相关性, 因此环境空气污染和天气变化可能导致干眼的恶化。结论: 大气污染物NO₂与干眼患病有显著相关性。

[关键词] 环境污染; 干眼; 眼表疾病; 大气污染; NO₂

Correlation between air pollutant NO₂ and dry eye disease

LI Juan¹, YU Kang², GE Qianmin², SHI Wenqing², LIN Qi², ZHANG Yuqing², LI Biao², YUAN Qing², MIN Youlan², SHAO Yi²

(1. Department of Ophthalmology, Fourth Hospital of Xi'an, Xi'an 710004; 2. Department of Ophthalmology, First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China)

Abstract **Objective:** To investigate the correlation between NO₂ levels in air pollutants and dry eye. **Methods:** The clinical data of 75 279 patients with dry eye from January 2014 to January 2018 were selected and summarized. The air quality and weather data were from the daily ambient air quality data of Xi'an Meteorological Bureau from 2014 to 2018. Environmental air pollutants NO₂ was included in the analysis. All data were collected on an hourly

收稿日期 (Date of reception): 2020-07-23

通信作者 (Corresponding author): 邵毅, Email: freebee99@163.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81660158); 江西省重点研发项目 (20181BBG70004); 江西省杰出青年人才计划 (20192BCBL23020); 江西省基层卫生适宜技术“星火推广计划”项目 (20188003); 江西省卫计委科技计划面上项目 (20175116, 20201032); 江西省卫计委中医药科技计划项目 (2018A060)。This work was supported by the National Natural Science Foundation (81660158), Key Research Foundation of Jiangxi Province (20181BBG70004), Excellent Talents Development Project of Jiangxi Province (20192BCBL23020), Grassroots Health Appropriate Technology “Spark Promotion Plan” Project of Jiangxi Province (20188003), Health Development Planning Commission Science Foundation of Jiangxi Province (20175116, 20201032), and Health Development Planning Commission Science TCM Foundation of Jiangxi Province (2018A060), China.

basis. We calculated the daily average for each variable and then calculated the weekly average used in this study. All patients in this study volunteered to participate, and this study was approved by the Medical Research Ethics Committee of the First Affiliated Hospital of Nanchang University. **Results:** We found that the number of outpatient visits for dry eye was significantly correlated with NO₂ levels. Our study found that people of different ages were affected by different parameter changes. The concentration of NO₂ in the environment was significantly correlated with dry eyes in all age groups, and is not selective for gender. Both men and women could develop dry eyes due to different levels of NO₂ in the environment. Our results showed that higher levels of environmental NO₂ increased the chances of dry eyes in outpatients. By analyzing the correlation between the cumulative number of patients and the NO₂ concentration in the environment, we found that the correlation was significant. Therefore, ambient air pollution and weather changes may lead to the deterioration of dry eye. **Conclusion:** There is a significant correlation between atmospheric pollutant NO₂ and dry eye disease.

Keywords environmental pollution; dry eye; ocular surface disease; air pollution; NO₂

大气污染是公共卫生领域中最重要的问题。其中大气颗粒物(PM)是大气环境中主要的,危害最大的污染物。有研究^[1]证实空气中的PM对与人的多种疾病发生发展有关。2012年Chang等^[2]报道台湾地区非特异性结膜炎门诊患者数量与空气污染有明显的相关性,原因是含PM在内的多种空气污染物增加了患者的就诊率。眼表上皮细胞结构异常和/或功能障碍,将导致眼表上皮疾病。当眼表上皮暴露在外界环境中,仅有较少部分泪膜起到了保护作用,这导致有害物质极易进入眼睛造成伤害,导致人们生活水平的降低。Gao等^[3]研究发现:PM_{2.5}可促进氧自由基的生成,是导致角膜上皮细胞DNA损伤,促进细胞衰老的主要原因。Hong等^[4]通过回顾性研究发现:环境中温度和NO₂的浓度超标增加了过敏性结膜炎患者门诊就诊率。目前对于NO₂引发人体疾病的研究很少,接触明确定义的污染物如臭氧(O₃),二氧化硫(SO₂)和二氧化氮(NO₂)对这种疾病的影响尚无定论。气候变化也会对人类健康产生不利影响^[4],但气候对干眼的影响未见报道。因此,假设环境空气污染与患干眼的风险相关。要解决这个问题,全人口数据至关重要。全面记录2014至2018年2 372例干眼患者的门诊就诊情况以及有关环境空气污染物和天气状况的信息,这种大型数据集的可用性使我们能够以统计学的严谨程度评估环境空气污染物和天气条件对干眼患病率的影响。

1 对象与方法

1.1 对象

本研究为回顾性资料分析,选取西安市第四医院门诊系统2014年1月至2018年12月的门诊就诊数据,以“干眼”为搜索项检索符合诊断的患者并导出,患者信息包括性别、生日和诊断日期。

1.2 环境污染物检测

空气质量和天气数据来自西安市气象局2014至2018年的每日环境空气质量数据。分析中包括的环境空气污染物NO₂,所有数据均按小时收集。我们先是计算每个变量的每日平均值,随后计算本研究中使用的每周平均值。2014至2018年的每日环境空气质量数据同样来自西安市气象局,测定空气中NO₂浓度。从西安市的兴庆小区、市人民体育场和小寨3个站点中分别导出每日空气质量参数,并计算出日平均值,最后换算为本研究中使用的周平均值。本研究已获西安市第四医院和南昌大学第一附属医院医学研究伦理委员会批准。

1.3 实验数据分组

对于环境和临床数据,首先取周平均值以消除因患者工作时间引起的周期性趋势,患者按性别和年龄段分别统计患病人数,分为<18岁、

18~39岁、40~59岁以及 ≥ 60 岁4个年龄段。从2014年1月1日起,以7 d为1周,截至2018年12月,共计261周,计算每1周NO₂平均值,并按照春夏秋冬4个节气计算每个季节NO₂的平均水平。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计学软件进行数据分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示。采用Pearson相关性分析上述干眼患者和环境空气污染物的相关性。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 干眼患者与环境污染物NO₂统计结果

目前的研究包括干眼的75 279名患者的就诊。表1和图1显示了5年期的基线特征和门诊就诊次数。患者发病的平均年龄为50岁,女性占68%;41~61岁人群的门诊就诊人数最多,成年人女性发病多于男性(图2)。表2列出了空气污染物的浓度,而图3进一步说明了这些参数随时间的变化。

表1 性别和年龄组门诊患者的描述性统计

Table 1 Descriptive statistics of outpatients in gender and age groups

年份	门诊人数	年龄/岁	男/女	<18岁的患者/%	18~40岁的患者/%	41~60岁的患者/%	>60岁的患者/%
总计	107 550	50.32 \pm 17.5	32%/68%	4.26	27.02	36.8	32.3
2014	17 830	50.7 \pm 17.8	32.4%/67.6%	3.8	26.5	36.1	33.6
2015	17 505	49.4 \pm 17.6	31.8%/68.2%	4.0	28.4	37.0	30.6
2016	19 403	49.8 \pm 17.4	32.3%/67.7%	3.9	27.5	38.4	30.2
2017	23 129	51.2 \pm 17.2	32.0%/68.0%	3.5	26.2	36.3	34.0
2018	29 683	50.5 \pm 17.9	31.5%/68.5%	4.1	26.5	36.4	33.0

2014—2018年患者的性别比例以及年龄比例。

The sex ratio and age ratio of patients from 2014 to 2018.

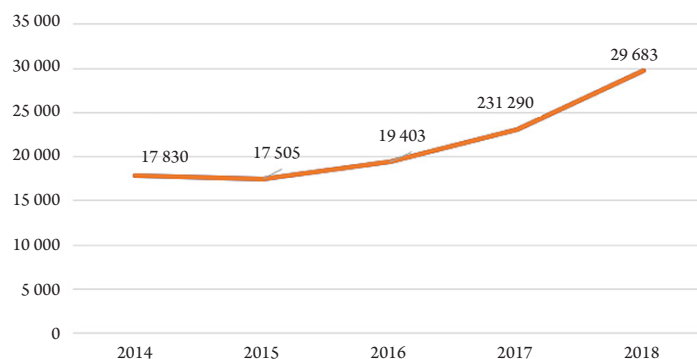


图1 2014—2018年门诊就诊人数

Figure 1 The number of outpatient visits from 2014 to 2018

2014—2018年干眼门诊人数呈逐年上升趋势。

From 2014 to 2018, the number of dry eye outpatients has been increasing year by year.

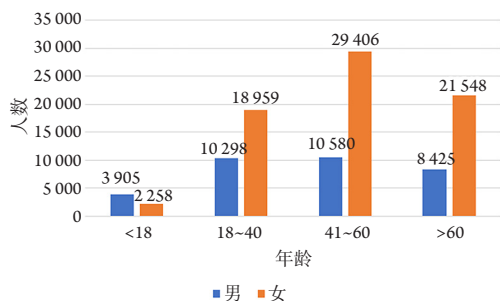


图2 门诊患者数的年龄分布

Figure 2 Age distribution of the number of outpatients

5年中各年龄分段的干眼患者数, 41~60岁患者最多, <18岁患者最少, 男性患者总数少于女性患者。

In 5 years, the number of patients with dry eye in different age segments is the highest in patients aged 41 to 60 years old. The fewest patients are under 18 years old and the total number of male patients is less than that of female patients.

表2 2014~2018年的空气污染和气候的描述性统计

Table 2 Descriptive statistics of air pollution and climate from 2014 to 2018

统计项	NO ₂ /(μg·m ⁻³)
年份	
2014	41.9 ± 18.7
2015	37.8 ± 20.2
2016	49.1 ± 24.1
2017	55.3 ± 22.3
2018	52.5 ± 21.9
季节	
春	38.8 ± 16.7
夏	36.3 ± 14.9
秋	44.4 ± 19.9
冬	48.8 ± 20.7
平均	47.23

2014—2018年各年NO₂浓度平均值以及4个季节NO₂的平均浓度。

The average concentration of NO₂ in each year from 2014 to 2018 and the average concentration of NO₂ in the four seasons.

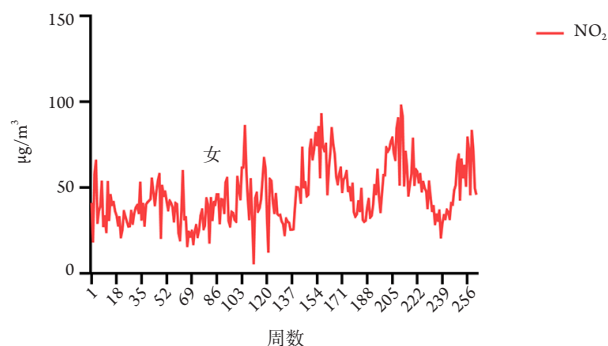


图3 2014—2018年空气污染物的变化

Figure 3 Changes in air pollutants from 2014 to 2018

图所示为2014—2018年261周每周NO₂的平均浓度, 有明显的周期性。

The figure shows the average weekly NO₂ concentration for 261 weeks from 2014 to 2018, with obvious periodicity.

2.2 干眼患者与环境污染NO₂的相关性分析

将门诊患者的检查从每日转换为每周1次, 由于人口的工作时间, 门诊患者按周显示出强烈的周期性。转换后, 门诊访问量为每周7~735例(图4)。干眼的门诊就诊与NO₂水平相关, 95%CI为218.3~266.8, 差异有统计学意义(P<0.0001)。通过计算其相关性系数为0.388, 95%CI为0.298~0.479, 差异有统计学意义(P<0.0001), NO₂水平和患病人数有显著相关性。在本研究评估的污染物中, 每增加10 μg/m³的NO₂暴露导致每周70次门诊就诊。暴露于NO₂的单位增量提高了门诊访问次数(表3)。提示NO₂的影响因素均对性别无特异性。对于年龄各年龄段干眼患者, NO₂是环境污染造成干眼的主要因素(表3)。

本研究还考虑可能是由于空气污染物对干眼的患者数量有累加效应, 因此又计算出每周患者累计人数与该周的空气污染物水平的相关性, 结果如图5。提示NO₂与干眼患者的门诊数增多呈显著正相关。本研究发现夏季的干眼门诊就诊次数明显多于其他季节(图6), 但性别和年龄没有改变这种效果。

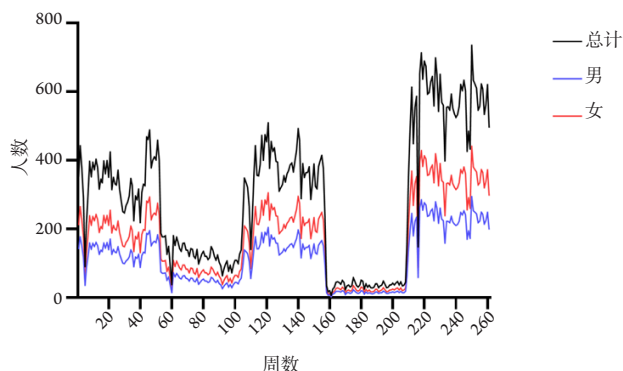


图4 2014—2018年门诊所干眼的变化

Figure 4 Changes in dry eye in outpatient clinics from 2014 to 2018

图所示为2014—2018年261周每周患者的平均数。

The figure shows the average number of patients per week for 261 weeks from 2014 to 2018.

表3 变量变化对不同人群干眼门诊就诊的影响

Table 3 The impact of variable changes on dry eye clinic visits in different populations

特征	NO ₂ /(μg·m ⁻³)	
	OR (95%CI)	P
总计	242.6 (218.3~266.8)	<0.0001
男	-69.5 (-79.35~-59.63)	<0.0001
女	-127.2 (-141.8~-112.6)	<0.0001
年龄/岁		
<18	27.69 (22.6~32.78)	<0.0001
19~40	-26.44 (-34.91~-17.96)	<0.001
41~60	79.35 (-88.91~-69.78)	<0.0001
>60	-28.83 (-35.67~-21.98)	<0.0001

采用独立样本t检验。

Use independent sample t-test.

3 讨论

干眼是由于泪液的量或质或流体动力学异常引起的泪膜不稳定和/或眼表损害, 从而导致眼不适症状及视功能障碍的一类疾病, 其临床表现包括眼部干涩、不适、疼痛以及眼表泪膜稳态丧失, 如泪液产生减少和蒸发过度^[5-6]。我国将干眼、干眼病及干眼综合征等均统一称为干眼^[5]。干

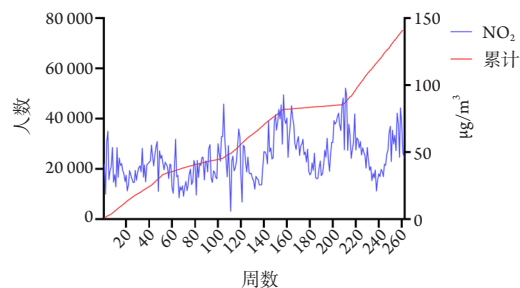


图5 干眼门诊就诊时空气污染物累积次数和天气变化的趋势图

Figure 5 Trend chart of the cumulative number of air pollutants and weather changes during dry eye clinic visits

图所示为2014—2018年261周每周NO₂的平均浓度和每周累计患者数。

The figure shows the average concentration of NO₂ per week and the cumulative number of patients per week for 261 weeks from 2014 to 2018.

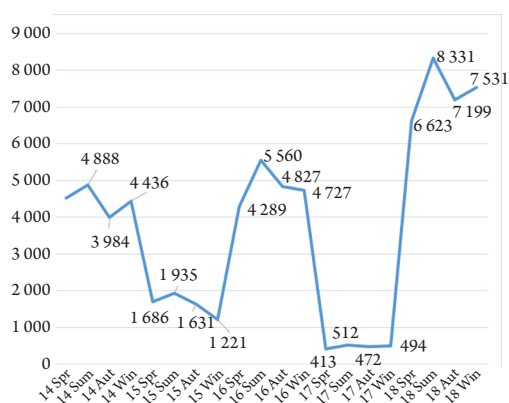


图6 门诊患者干眼的季节性变化

Figure 6 Seasonal changes of dry eye in outpatients

图所示为每年每个季节患者数量, 夏天患病人数最多。

Spr: 春, Sum: 夏, Aut: 秋, Win: 冬。

The figure shows the number of patients in each season of the year, with the largest number of patients in summer. Spr: spring, Sum: summer, Aut: autumn, Win: winter.

眼是一个复杂的、多因子的、多样的疾病, 若能明确其分类, 对干眼而言将会有更好的理解与治疗。近年研究^[7]发现: 有干眼状但无明显临床体征的患者与神经病理性疼痛有诸多类似之处。干眼特征之一是患者多为女性^[8]。Moss等^[9]统计出女性发病率约为男性的1.5倍, 这与本研究结果相符。干眼除了因泪液缺乏会引起的眼干燥外, 泪液量的正常及泪膜不稳定也会引起眼部不适症状。流

行病学及临床调查发现美国高龄的人群中, 有较高比例的患者(14.6%)患有干眼病^[10]。

患者的工作环境及性质可能造成干眼: 1) 长期工作在空调开放的密闭空间里可引起干眼状, 如大楼疾病综合征(sick building syndrome, SBS)或办公室眼病综合征 (office eye syndrome, OES)^[11-12]; 2) 经常从事注意力高度集中的活动, 如使用电脑, 工作和阅读的终端综合征(video display terminals, VDT), 在黑暗的房间看电影、驾车等可引起瞬目间隔期暴露的眼表面积增大及瞬目频率减少, 使泪液的蒸发加速而致干眼^[13]。Toda等^[14]发现: 大部分(71.3%)的干眼患者同时伴有视疲劳的症状, 这说明视疲劳也可能是干眼常见的症状之一。干眼有6种常见的主诉, 即眼干、异物感、烧灼感、眼红、睫毛上有碎屑及晨起睁眼困难, 其中1项或多项经常出现或一直存在即诊断为干眼^[15]。

干眼病因诱因中首要因素为环境因素, 主要是指各种因素如空调等造成泪液蒸发过强。近年来PM, 雾霾等环境数据对人体危害的研究日渐成为人们关注的焦点。Matsuda等^[16]研究发现: 环境中的煤尘颗粒可降低泪液分泌水平、破坏泪膜稳定性等途径导致实验兔与煤尘接触后发生干眼。Wakamatsu等^[17]研究发现: 室内化学污染物(甲醛等)可诱导氧化应激和改变泪膜和眼表的细胞因子水平, 从而导致干眼。吸烟所产生烟雾也是污染的主要来源, 烟雾中含有大量醛类化合物等, 对人体健康危害极大。Thomas等^[18]研究发现: 烟雾不仅影响吸烟者泪膜破裂时间使他们更早的出现泪膜破裂, 而且影响泪膜脂质层发生变化, 减少泪液分泌。Ward等^[19]研究表明吸入二手烟有同样的效果。上述研究表明烟雾对眼表损伤的可能机制是烟雾中的有害物质增加了眼泪蒸发或减少泪膜稳定性及人眼表结膜杯状细胞的数量和黏蛋白的含量, 导致泪膜的质或量的异常, 从而减少泪液分泌, 引起眼部干涩等不适。雄激素替代疗法是目前此类干眼患者唯一的对因治疗方法^[20]。黄酮类质可与细胞膜雄激素受体结合, 是一种细胞膜雄激素受体刺激物^[21], 可用作雄激素治疗的替代物。

有研究^[22]发现: 当模型中加入其他影响因素或污染物后, NO₂对眼表的影响不再有明显的统计学意义, 可能与污染物之间的共线性有关。但对于NO₂对于眼表疾病的影响还未有明确报道。

综上所述, 大气污染、室内污染等都会对人体眼表有不同程度的影响。其中大气污染物NO₂、SO₂、O₃、PM10与非特异性结膜炎的发病有明显的相关性, NO₂浓度增高可导致干眼的发病率升高, 干眼与空气污染发生发展有关。

参考文献

1. 阐海东, 陈秉衡. 我国大气颗粒物暴露与人群健康效应的关系[J]. 环境与健康, 2002, 19(6): 422-424.
CHAN Haidong, CHEN Bingheng. The relationship between atmospheric particulate matter exposure and population health effects in China[J]. Environment and Health, 2002, 19(6): 422-424.
2. Chang CJ, Yang HH, Chang CA, et al. Relationship between air pollution and outpatient visits for nonspecific conjunctivitis[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2012, 53(1): 429-433.
3. Gao ZX, Song XL, LI SS, et al. Assessment of DNA damage and cell senescence in corneal epithelial cells exposed to airborne particulate matter (PM2.5) collected in Guangzhou, China[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2016, 57(7): 3093-3102.
4. Hong J, Zhong T, Li H, et al. Ambient air pollution, weather changes, and outpatient visits for allergic conjunctivitis: A retrospective registry study[J]. Sci Rep, 2016(6): 23858.
5. Liu ZG, Peng J. Normalization of diagnosis and management of dry eye[J]. Chin J Exp Ophthalmol Res, 2008, 26(3): 161-164.
6. Kanangara JP, Galor A, Levitt RC, et al. Characteristics of ocular pain complaints in patients with idiopathic dry eye symptoms[J]. Eye Contact Lens, 2016, 43(3): 192.
7. Sullivan BD, Crews LA, Messmer EM, et al. Correlations between commonly used objective signs and symptoms for the diagnosis of dry eye disease: clinical implications[J]. Acta Ophthalmol, 2016, 92(2): 161-166.
8. Schaumberg DA, Sullivan DA, Dana MR. Epidemiology of dry eye syndrome[J]. Adv Exp Med Biol, 2002, 506: 989-998.
9. Moss SE, Klein R, Klein BE. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome[J]. Arch Ophthalmol, 2000, 118(9): 1264-1268.
10. Schein OD, Munoz B, Tielsh JM, et al. Prevalence of dry eye among the elderly[J]. Am J Ophthalmol, 1997, 124: 723-728.
11. Franck C, Palmvang IB, Boge I. Break-up time and lissamine green epithelial damage in office eye syndrome[J]. Acta Ophthalmol, 1993, 71: 62-64.
12. Citterio A, Sinforiani E, Verri A, et al. Neurological symptoms of the sick building syndrome: analysis of a questionnaire[J]. Funct Neurol,

- 1998, 13: 225-230.
13. Tsubota K, Nakamori K. Effects of ocular surface area and blink rate on tear dynamics[J]. Arch Ophthalmol, 1995, 113: 155-158.
 14. Toda I, Fujishima H, Tsubota K. Ocular fatigue is the major symptom of dry eye[J]. Acta Ophthalmol, 1993, 71: 347-352.
 15. Schein OD, Tielsch JM, Munoz B, et al. Relation between signs and symptoms of dry eye in the elderly[J]. Ophthalmology, 1997, 104: 1395-1401.
 16. Matsuda M, Bonatti R, Marquezini MV, et al. Lacrimal cytokines assessment in subjects exposed to different levels of ambient air pollution in a large metropolitan area[J]. PLoS One, 2015, 10(11): e0143131.
 17. Wakamatsu TH, Dogru M, Matsumoto Y, et al. Evaluation of lipid oxidative stress status in Sjogren syndrome patients[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013, 54(1): 201-210.
 18. Thomas J, Jacob GP, Abraham L, et al. The effect of smoking on the ocular surface and the precorneal tear film[J]. Australas Med J, 2012, 5(4): 221-226.
 19. Ward SK, Dogru M, Wakamatsu T, et al. Passive cigarette smoke exposure and soft contact lens wear[J]. Optom Vis Sci, 2010, 87(5): 367-372.
 20. Yao XL, Peng QH, Peng J, et al. Effects of extract of *Buddleja officinalis* on partial inflammation of lacrimal gland in castrated rabbits with dry eye[J]. Int J Ophthalmol, 2010, 3(2): 114-119.
 21. Sang BH, Yang HK, Hyon JY, et al. Association of dry eye disease with psychiatric or neurological disorders in elderly patients[J]. Clin Interv Aging, 2017, 12: 785-792.
 22. Samet JM, Zeger SL, Dominici F, et al. The national morbidity, mortality, and air pollution study. Part II: morbidity and mortality from air pollution in the United States[J]. Res Rep Health Eff Inst, 2000, 94: 5-70.

本文引用: 李娟, 于康, 葛倩敏, 石文卿, 林启, 张雨晴, 黎彪, 袁晴, 闵幼兰, 邵毅. 大气污染物NO₂与干眼的临床相关性[J]. 眼科学报, 2021, 36(4): 264-270. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2021.03.11

Cite this article as: LI Juan, YU Kang, GE Qianmin, SHI Wenqing, LIN Qi, ZHANG Yuqing, LI Biao, YUAN Qing, MIN Youlan, SHAO Yi. Clinical correlation between air pollutant NO₂ and dry eye[J]. Yan Ke Xue Bao, 2021, 36(4): 264-270. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2021.03.11