

## 2型糖尿病患者眼表改变及危险因素分析

曾忠玲<sup>1</sup>, 王莉<sup>2</sup>

作者单位:<sup>1</sup>(725000)中国陕西省安康市人民医院眼科;  
<sup>2</sup>(725000)中国陕西省安康市中心医院眼科

作者简介:曾忠玲,本科,副主任医师,眼科副主任,研究方向:  
眼表角膜、眼部美容。

通讯作者:王莉,本科,副主任医师,研究方向:眼表、小儿眼科。  
YK4114@163.com

收稿日期:2018-07-17 修回日期:2018-11-01

### Ocular surface changes and risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus

Zhong-Ling Zeng<sup>1</sup>, Li Wang<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, Ankang People's Hospital, Ankang 725000, Shaanxi Province, China; <sup>2</sup>Department of Ophthalmology, Ankang Central Hospital, Ankang 725000, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Li Wang. Department of Ophthalmology, Ankang Central Hospital, Ankang 725000, Shaanxi Province, China. YK4114@163.com

Received:2018-07-17 Accepted:2018-11-01

### Abstract

• AIM: To analyze ocular surface changes and risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

• METHODS: Totally 118 cases of T2DM patients (236 eyes) admitted from May 2017 to May 2018 were selected as T2DM group, and 100 non-T2DM patients (200 eyes) were selected as control group. The patients were given routine ophthalmic testing, Schirmer I test (S I t), tear film break-up test (BUT), corneal fluorescein staining test (FL) and conjunctive impression cytology. The cases data were collected for univariate and multivariate Logistic regression analysis so as to analyze the independent risk factors for ocular surface changes in T2DM patients.

• RESULTS: The incidence rate of ocular surface changes in T2DM group was significantly higher than that in control group (22.5% vs 7.5%,  $P < 0.05$ ). The S I t, BUT and conjunctival goblet cell count in T2DM group were significantly lower than those in control group while the FL and conjunctival squamous metaplasia degree were significantly higher than those in control group ( $P < 0.05$ ). Univariate analysis results suggested that there were significant differences between T2DM patients with ocular surface changes and T2DM patients without ocular surface changes in terms of age, disease duration, fasting plasma glucose (FPG), plasma total cholesterol (TC), triglycerides (TG), low-density

lipoprotein cholesterol (LDL-C), glycosylated hemoglobin (HbA1c), urea, creatinine (Cr), glomerular filtration rate (GFR) and 24h urinary protein (24h UP) ( $P < 0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed age, disease duration, TC, TG, LDL-C, HbA1c and Cr were independent risk factors for ocular surface changes in T2DM patients.

• CONCLUSION: Ocular surface changes of T2DM patients are more obvious than those of normal people, and T2DM patients have high incidence of ocular surface changes, thus it is necessary to actively correct lipid metabolism disorder and given early prevention for T2DM patients so as to reduce the risk of ocular surface changes.

• KEYWORDS: type 2 diabetes mellitus; ocular surface changes; risk factors

Citation: Zeng ZL, Wang L. Ocular surface changes and risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018;18(12):2278-2281

### 摘要

目的:分析2型糖尿病(T2DM)患者的眼表改变及危险因素。

方法:纳入2017-05/2018-05收治的118例236眼T2DM患者为研究对象,另选取100例200眼非T2DM患者为对照组,进行常规眼科检查、基础泪液分泌试验(S I t)、泪膜破裂试验(BUT)、角膜荧光素染色试验(FL)及结膜印记细胞学检查,并收集患者病例资料进行单因素及Logistic多因素回归分析T2DM患者眼表改变的独立危险因素。

结果:T2DM组眼表改变发生率22.5%显著高于对照组7.5%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );T2DM组S I t、BUT、结膜杯状细胞计数均显著低于对照组,FL及结膜鳞状上皮化生程度均显著高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );单因素分析结果提示,发生眼表改变的T2DM患者与未发生眼表改变的T2DM患者在年龄、病程、空腹血糖(FPG)、血浆总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、糖化血红蛋白(HbA1c)、尿素(Urea)、肌酐(Cr)、肾小球滤过率(GFR)、24h尿蛋白(24h UP)水平比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );多因素Logistic回归分析显示年龄、病程、TC、TG、LDL-C、HbA1c、Cr是影响T2DM患者眼表改变的独立危险因素。

结论:T2DM患者眼表改变较正常人明显,是眼表改变的高发人群,应积极纠正T2DM患者血脂代谢紊乱,早期预防,降低眼表改变风险。

关键词:2型糖尿病;眼表改变;危险因素

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.12.39

引用:曾忠玲,王莉. 2型糖尿病患者眼表改变及危险因素分析. 国际眼科杂志 2018;18(12):2278-2281

## 0 引言

据调查统计,截止 2025 年全球糖尿病患者可高达 3.33 亿,其中以 2 型糖尿病(T2DM)占比最重<sup>[1]</sup>。T2DM 不仅可导致血管病变、神经系统并发症等危害,还可通过一系列过程作用于眼表微环境,导致角膜、结膜及泪腺发生改变,并出现眼部异物感、畏光、烧灼感等干眼症状,损伤眼表上皮正常结构与功能,严重时还可并发视网膜病变致患者失明<sup>[2-3]</sup>。因此,本研究对 T2DM 患者的眼表改变进行深入分析,并探究导致其眼表改变的危险因素,以便尽早发现并及时治疗,提高患者生活质量,报告如下。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 病例选取 2017-05/2018-05 收治的 T2DM 患者,共纳入 118 例 236 眼为 T2DM 组研究对象。其中男 56 例,女 62 例,年龄 32~68(平均 54.72±9.14)岁,平均 T2DM 病程 8.36±5.08a。另选取 100 例 200 眼非 T2DM 患者为对照组研究对象,其中男 46 例,女 54 例,年龄 30~69(平均 55.14±8.56)岁。两组性别、年龄比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。研究组纳入标准:(1)年龄 30~70 岁;(2)符合糖尿病诊断标准<sup>[4]</sup>:糖化血红蛋白(HbA1c)≥6.5%,空腹血糖(FPG)≥7.0mmol/L;(3)患者知情,自愿参与研究。对照组纳入标准:(1)年龄 30~70 岁;(2)血糖正常的健康人;(3)自愿参与研究。排除标准:(1)糖尿病酮症、急慢性感染;(2)眼部外伤史、眼部激光或其他眼部手术史;(3)角膜炎、角膜营养不良及角膜接触镜配戴史;(4)合并肿瘤及自身免疫系统疾病、肝肾功能不全。

## 1.2 方法

**1.2.1 常规眼科检查** T2DM 组及对照组均根据标准国际视力表进行中心视力检查及眼前节裂隙灯检查,观察睑缘、泪小点、睑球结膜及角膜情况。

**1.2.2 基础泪液分泌试验(SIt)** 将泪液滤纸条首端处反折 5mm 后置于下眼睑中外 1/3 交界结膜囊处,闭眼 5min 后取出滤纸条,记录滤纸泪液浸湿长度。

**1.2.3 泪膜破裂试验(BUT)** 在同一暗室、同一裂隙灯下由同一检查者进行,使用荧光素钠滤纸条触及下睑缘中心,使荧光素钠流入结膜囊,指导患者轻微眨眼,自然平视前方,在裂隙灯下使用低亮度钴蓝光观察角膜表面,计算角膜上第一个干燥斑的形成时间,即为 BUT。同一研究对象测量 3 次,取平均值。

**1.2.4 角膜荧光素染色试验(FL)** 在 BUT 试验后观察荧光素染色的角膜表面,将其划分为 4 个象限,观察荧光素染色阳性程度,分别计 0~3 分,共 12 分。

**1.2.5 结膜印记细胞学检查** 使用奥布卡因表面麻醉后,将修剪成 4mm×5mm 大小、消毒好的醋酸纤维素膜滤纸粗糙面向下置于患者颞下球结膜上,使用玻璃棒轻轻按压 3~5s,用无齿显微镊揭下置于载玻片上固定,并使用 96%乙醇固定 10min 以上。进行 PAS 联合苏木素染色,脱水后进行中性树脂封片。

**1.2.6 结膜杯状细胞计数及结膜鳞状上皮化生程度** 判定在 10×10 倍光学显微镜下随机选择 10 个 0.5mm×0.5mm 大小的杯状细胞并计算每平方毫米杯状细胞数量(选择多层细胞铺片占视野 75% 以上的视野),取平均值;在 10×10 倍光学显微镜下观察细胞间距、形态、大小,在 10×40 倍光学显微镜下观察核大小,核浆比等(选择单层上皮细胞铺片占视野 75% 以上的视野),根据 Nelson 分级标准<sup>[5]</sup>判断结膜鳞状上皮化生程度,取其平均值为该标本最终 Nelson 分级。观察指标:收集患者病例资料,并记录患者性别、年龄、病程、体质指数(BMI);使用水银血压计检测收缩压(SPB)与舒张压(DPB);使用全自动生化分析仪检测 FPG、餐后 2h 血糖(2hPG)及血浆总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、尿素(Urea)、肌酐(Cr)、24h 尿蛋白(24h UP);使用肾核素扫描检测肾小球滤过率(GRF);使用高效液相色谱法检测 HbA1c。

眼表改变评价标准:参照《中华眼科学》<sup>[6]</sup>评价。(1)BUT<10s;(2)SIt<10mm/5min;(3)FL≥2 分。符合以上 2 项即可判定为患者发生眼表改变。

统计学分析:应用 SPSS19.0 软件处理数据,计数资料以%表示,组间比较行 $\chi^2$ 检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较行独立样本 *t* 检验;等级资料比较行 Wilcoxon 秩和检验。多因素分析采用 Logistic 回归分析。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 T2DM 患者的眼表改变** 对照组 100 例 200 眼中发生眼表改变 9 例 15 眼(7.5%),T2DM 组 118 例 236 眼中发生眼表改变 31 例 53 眼(22.5%),两组眼表改变发生率比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ );T2DM 组 SIt、BUT、结膜杯状细胞计数均显著低于对照组,FL 及结膜鳞状上皮化生程度均显著高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

**2.2 T2DM 患者眼表改变的单因素分析** 单因素分析结果提示,发生眼表改变的 T2DM 患者与未发生眼表改变的 T2DM 患者在性别、BMI、SPB、DPB、2hPG、HDL-C 水平比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),在年龄、病程、FPG、TC、TG、LDL-C、HbA1c、Urea、Cr、GRF、24h UP 水平比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

**2.3 T2DM 患者眼表改变的多因素 Logistic 回归分析** 以 T2DM 患者是否发生眼表改变作为因变量,将 2.2 中有统计学意义项(年龄、病程、FPG、TC、TG、LDL-C、HbA1c、Urea、Cr、GRF、24h UP)作为自变量,多因素 Logistic 回归分析显示年龄、病程、TC、TG、LDL-C、HbA1c、Cr 是影响 T2DM 患者眼表改变的独立危险因素,见表 3。

## 3 讨论

眼表在解剖学上是指起始于上下眼睑缘灰线之间的黏膜上皮部分,包括角膜及结膜上皮。泪膜覆盖于眼球表面,由脂质层、水液层及黏蛋白层组成,其结构的正常与稳定是保证眼表上皮结构与功能的重要基础,且眼表上皮细胞分泌的黏蛋白同时参与泪膜的构成<sup>[7-8]</sup>。因此可认为眼表上皮与泪膜间相互依赖,相互影响,任何一方异常都可导致眼表功能的改变,引起眼部不适,并影响视觉功能。T2DM 是由胰岛素分泌缺陷导致的慢性代

表1 T2DM组与对照组眼表改变状况比较

组别	眼数	S I t (mm/5min)	BUT(s)	FL(分)	结膜杯状细胞计数(个/mm <sup>2</sup> )	结膜鳞状上皮化生程度(级)	$\bar{x} \pm s$
T2DM组	236	6.21±3.98	7.56±4.81	2.16±1.57	73.74±59.41	1.76±0.84	
对照组	200	10.15±8.71	12.61±6.34	1.10±0.74	120.84±60.51	0.95±0.42	
<i>t</i>		4.403	6.678	6.192	5.783	8.758	
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	

注:T2DM组:T2DM患者;对照组:非T2DM患者。

表2 T2DM患者眼表改变的单因素分析

指标	眼表改变( <i>n</i> =31)	未发生眼表改变( <i>n</i> =87)	$\chi^2/t/Z$	<i>P</i>
性别(例,%)				
男	15(48.4)	41(47.1)		
女	16(51.6)	46(52.9)	0.015	0.904
年龄( $\bar{x} \pm s$ ,岁)	58.31±10.05	52.12±11.45	2.665	0.009
病程(例,%)				
<5a	4(12.9)	24(27.6)		
5~10a	17(54.8)	52(59.8)	6.362	0.012
>10a	10(32.3)	11(12.6)		
BMI( $\bar{x} \pm s$ ,kg/m <sup>2</sup> )	24.83±4.46	24.21±3.28	0.818	0.415
SPB( $\bar{x} \pm s$ ,mmHg)	138.95±20.98	135.13±20.78	0.877	0.383
DPB( $\bar{x} \pm s$ ,mmHg)	79.22±10.16	80.21±12.35	0.400	0.690
FPG( $\bar{x} \pm s$ ,mmol/L)	8.14±1.78	7.23±1.86	2.365	0.020
2hPG( $\bar{x} \pm s$ ,mmol/L)	12.18±2.16	11.57±1.74	1.570	0.119
TC( $\bar{x} \pm s$ ,mmol/L)	5.58±1.15	5.04±1.04	2.414	0.017
TG( $\bar{x} \pm s$ ,mmol/L)	2.95±1.28	2.25±1.10	2.912	0.004
HDL-C( $\bar{x} \pm s$ ,mmol/L)	1.18±0.36	1.22±0.45	0.446	0.656
LDL-C( $\bar{x} \pm s$ ,mmol/L)	3.43±1.10	2.87±0.95	2.702	0.008
HbA1c( $\bar{x} \pm s$ ,%)	7.31±1.12	6.54±1.20	3.120	0.002
Urea( $\bar{x} \pm s$ ,mmol/L)	8.90±3.65	7.15±2.12	3.214	0.002
Cr( $\bar{x} \pm s$ ,μmol/L)	123.56±59.62	95.48±31.57	3.297	0.001
GRF( $\bar{x} \pm s$ ,mL/min)	63.79±24.41	81.52±29.84	2.971	0.004
24h UP( $\bar{x} \pm s$ ,g/d)	1.37±1.13	0.83±0.62	3.291	0.001

表3 T2DM患者眼表改变的多因素 Logistic 回归分析

因素	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	<i>P</i>	OR	95% CI
年龄	0.321	0.158	4.128	0.043	1.379	1.011~1.879
病程	0.681	0.219	9.670	0.002	1.976	1.286~3.035
TC	0.669	0.241	7.706	0.006	1.952	1.217~3.131
TG	0.581	0.261	4.955	0.027	1.788	1.072~2.982
LDL-C	0.625	0.259	5.823	0.016	1.868	1.125~3.104
HbA1c	0.597	0.265	5.075	0.025	1.817	1.081~3.054
Cr	0.468	0.213	4.828	0.029	1.597	1.052~2.424

谢疾病,以高血糖为主要特征,可引发全身多器官并发症,其在眼科并发症表现为糖尿病性视网膜病变、糖尿病性白内障等,T2DM患者日常生活中可能出现眼部异物感、畏光、烧灼感等干眼症状,且T2DM患者行白内障、玻璃体、视网膜等手术后可导致角膜上皮水肿、再生延迟及上皮糜烂等多种眼表并发症,影响患者预后,威胁患者视力恢复<sup>[9-10]</sup>。本次研究主要观察T2DM患者眼表的改变,并分析其发生眼表改变的危险因素。本研究中T2DM组眼表改变发生率26.3%显著高于正常对照组9.0%,提示T2DM患者发生眼表改变的风险较正常人更高,与安刚等<sup>[11]</sup>研究一致。

S I t是检测水样泪液分泌的试验,本研究中T2DM组S I t显著低于对照组。其原因可能是由于高血糖导致的

血浆及组织蛋白非酶糖化增加,使毛细血管基膜增厚,并阻塞毛细血管壁,影响红细胞变形能力及HbA1c形成,降低红细胞氧化解离功能,使血液黏稠度增加,出现高凝状态,从而导致副泪腺缺氧及细胞代谢障碍;同时高血糖进入细胞激活多元醇通道,可导致山梨醇蓄积于细胞内,增加细胞内渗透压,导致细胞水肿,损伤细胞功能,降低泪液分泌量。BUT是反映泪膜稳定性的试验,本研究中T2DM组BUT均显著低于对照组。其原因可能是由于眼表上皮细胞分泌的粘蛋白参与泪膜的构成,而黏蛋白可导致眼表面亲水性增加,从而能稳定泪膜。而T2DM可导致角膜上皮损伤,减少杯状细胞数量,从而影响黏蛋白的形成,降低眼表面亲水性,进而导致泪膜不稳定;高血糖还可导致角膜结膜自觉能力降低,泪液蒸发增加,在另一方面影响泪膜

稳定性<sup>[12]</sup>。FL 是反映角膜上皮缺损的试验,本研究中 T2DM 组 FL 显著高于对照组,其原因可能是由于高血糖导致的角膜感觉神经病变,使三叉神经对角膜的营养作用降低,并改变上皮细胞的移动与粘和,影响基底膜变性,促使患者角膜出现不正常预后及上皮粘和。结膜印记细胞学检查多通过滤纸粘去眼表上皮细胞层,用于结膜、角膜、角膜缘处的研究,可替代常规组织活检及结膜切取活检,操作简单无痛,便于了解眼表面的细胞形态、排列方式及杯状细胞密度与细胞病理改变,准确定位病变区域<sup>[13-14]</sup>。本研究中 T2DM 组结膜杯状细胞计数显著低于对照组,结膜鳞状上皮化生程度显著高于对照组,其原因可能与持续高血糖导致的血液流变学及微血管结构、功能改变,血浆、组织蛋白非酶糖化增加及多元醇代谢障碍导致的结膜组织缺氧、水肿及代谢障碍相关;此外,泪液分泌减少及泪液蒸发增加,可导致泪液浓缩,从而造成眼表面炎症因子及毒素浓度提高,影响结膜杯状细胞计数及结膜鳞状上皮化生程度。

本研究进一步多因素 Logistic 回归分析结果提示,年龄、病程、TC、TG、LDL-C、HbA1c、Cr 是影响 T2DM 患者眼表改变的独立危险因素。T2DM 眼表改变发生率随患者年龄及 T2DM 病程的增高而增高。患者新陈代谢及体力活动的减慢、肥胖、药物等都可导致潜在糖代谢异常明显,从而影响脂质代谢。赵梦雅等<sup>[15]</sup>研究指出,T2DM 糖基化反应可导致 LDL-C 体内清除速率减慢。高血脂可影响凝血功能及纤溶系统活性,大量生成脂质氧化物,并蓄积于血管内皮,破坏内皮细胞功能,促进局部微血管病变,并加速动脉硬化。因此,应积极纠正 T2DM 患者血脂代谢紊乱,早期预防,降低眼表改变风险。

综上所述,T2DM 患者眼表改变较正常人明显,是眼表改变的高发人群,应重点筛查高龄、长病程及高 TC、TG、LDL-C、HbA1c、Cr 水平的 T2DM 患者,积极纠正血脂代谢紊乱,并定期进行 Cr 检查,有助于早期预防眼表疾病。

#### 参考文献

- 侯清涛,李芸,李舍予,等. 全球糖尿病疾病负担现状. 中国糖尿病杂志 2016; 24(1):92-96
- 秦向阳,孙红,刘建伟,等. 糖尿病患者并发眼表疾病的临床相关性分析. 中国地方病防治杂志 2014; 26(s2):195-196
- 李娟,关悦,王德平,等. 老年 2 型糖尿病病人甲襞微循环改变及眼底动脉血流动力学变化及意义. 中国老年学 2015; 35(14):3887-3888
- 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版). 中国糖尿病杂志 2014; 30(8):447-448
- Singh R, Joseph A, Umapathy T, et al. Impression cytology of the ocular surface. *Br J Ophthalmol* 2005; 89(12):1655-1658
- 李凤鸣,谢立信. 中华眼科学. 北京:人民卫生出版社 2014; 145-146
- 邓显峰,朱峰,陈伟,等. 2 型糖尿病与干眼症的相关性研究及其危险因素分析. 现代生物医学进展 2016; 16(13):2503-2506
- Lai CT, Yao WC, Lin SY, et al. Changes of ocular surface and the inflammatory response in a rabbit model of short-term exposure keratopathy. *PLoS One* 2015;10(9):e0137186
- 黄琳秋,徐焯婷,何玉玲. 2 型糖尿病视网膜病变相关危险因素分析. 广西医科大学学报 2014; 31(6):70-72
- 刘承. 2 型糖尿病患者干眼症发生情况及相关因素探讨. 国际眼科杂志 2014; 14(1):116-117
- 安刚,胡明林. 2 型糖尿病并发眼底病的危险因素分析. 检验医学与临床 2013; 10(17):2281-2282
- 李筱荣,刘巨平. 重视糖尿病眼部并发症的诊断和治疗. 中华实验眼科杂志 2017; 35(7):577-580
- Bradley JL, Edwards CS, Fullard RJ. Adaptation of impression cytology to enable conjunctival surface cell transcriptome analysis. *Curr Eye Res* 2014;39(1):31-41
- 李志杰,王嫦君. 关注结膜杯状细胞在维持眼表完整性中的作用. 中华实验眼科杂志 2017; 35(2):97-101
- 赵梦雅,许迅. 伴脂代谢紊乱的糖尿病视网膜病变研究进展. 中华实验眼科杂志 2017; 35(7):655-659