

# 糖尿病周围神经病变患者干眼的临床特征分析

刘 佳,高亚强

引用:刘佳,高亚强. 糖尿病周围神经病变患者干眼的临床特征分析. 国际眼科杂志 2022;22(2):336-339

基金项目:秦皇岛市科学技术研究与发展计划项目(No. 201902A056)

作者单位:(066002)中国河北省秦皇岛市,河北港口集团有限公司港口医院眼科

作者简介:刘佳,毕业于滨州医学院,硕士,主治医师,研究方向:青光眼、眼表疾病。

通讯作者:刘佳. jjz8748@163.com

收稿日期:2021-07-22 修回日期:2021-12-24

## 摘要

**目的:**探讨糖尿病周围神经病变(DPN)患者泪膜功能的改变及干眼症状特征。

**方法:**病例对照研究。选取存在泪膜异常的2型糖尿病(T2DM)患者59例59眼,以是否存在DPN分为T2DM组31例31眼和DPN组28例28眼,另选择符合泪膜异常标准且无糖尿病的患者33例33眼作为无T2DM组。对三组患者进行眼表疾病指数(OSDI)量表评分、泪膜破裂时间(BUT)、角结膜荧光素钠染色(FL)评分、泪液分泌试验(Schirmer I)、红外线睑板腺照相。

**结果:**各组间BUT结果有差异( $F=9.43, P<0.01$ ),无T2DM组、T2DM组和DPN组两两比较均有差异( $P<0.05$ );各组间Schirmer I及FL阳性率比较无差异( $P>0.05$ );各组间睑板腺缺失评分有差异( $\chi^2=8.433, P<0.05$ ),T2DM组与无T2DM组比较无差异( $P>0.05$ ),DPN组与无T2DM组、T2DM组比较均有差异( $P<0.05$ );各组间OSDI量表评分比较有差异( $P<0.05$ ),两两比较,T2DM组与无T2DM组比较无差异( $P>0.05$ ),DPN组与无T2DM组、T2DM组比较均有差异( $P<0.05$ )。

**结论:**合并DPN的T2DM患者较不伴发DPN的T2DM患者及无T2DM患者BUT更短、睑板腺缺失更重,但干眼症状更不明显,应密切关注和随访DPN患者的眼表异常。

**关键词:**2型糖尿病;干眼;糖尿病周围神经病变;眼表疾病指数问卷

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2022.2.32

## Clinical characters of dry eye in patients with diabetic peripheral neuropathy

Jia Liu, Ya-Qiang Gao

**Foundation item:** Science and Technology Research and Development Plan Project of Qinhuangdao City, Hebei Province (No.201902A056)

Department of Ophthalmology, Hebei Port Group Co, Ltd. Gangkou Hospital, Qinhuangdao 066002, Hebei Province, China

**Correspondence to:** Jia Liu. Department of Ophthalmology, Hebei Port Group Co, Ltd. Gangkou Hospital, Qinhuangdao 066002, Hebei Province, China. jjz8748@163.com

Received: 2021-07-22 Accepted: 2021-12-24

## Abstract

• **AIM:** To investigate the changes of tear film function and symptoms of dry eye in patients with diabetic peripheral neuropathy (DPN).

• **METHODS:** Retrospective case - control study was conducted. A total of 59 patients (59 eyes) with tear film abnormalities who were diagnosed with type 2 diabetes mellitus (T2DM) were divided into group T2DM (31 cases, 31 eyes) and group DPN (28 cases, 28 eyes) depending on the presence or absence of diabetic peripheral neuropathy. Patients at the Department of Ophthalmology who met the criteria of tear film abnormalities and without diabetes were selected as the non-T2DM group (33 cases, 33 eyes). All subjects were completed the Ocular Surface Disease Index (OSDI), and underwent fluorescein breakup time test (BUT), fluorescein staining (FL), Schirmer I test (Schirmer I) and infrared meibomian gland photography.

• **RESULTS:** A statistically significant difference was observed among the three groups for the BUT values ( $F=9.43, P<0.01$ ), and differences still existed between any two of the three groups ( $P<0.05$ ). There were no statistically differences among the three groups for the Schirmer I and the positive rates of fluorescein staining ( $P>0.05$ ). There was statistically difference among the three groups for meibomian gland loss scores ( $\chi^2=8.433, P<0.05$ ). Statistically differences only were observed between DPN group with non-T2DM group or T2DM group ( $P<0.05$ ). Difference of OSDI scores of three groups was statistically significant ( $P<0.05$ ). There was no significant difference between T2DM group and non-T2DM group ( $P>0.05$ ), meanwhile between DPN group with non-T2DM group or T2DM group, the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ).

• **CONCLUSION:** T2DM patients with DPN are more likely to have shorter BUT and more meibomian gland loss than T2DM patients without DPN and patients without T2DM, but the symptoms of dry eye are less obvious. Ocular surface abnormalities should be followed up closely in DPN patients.

• **KEYWORDS:** type 2 diabetes mellitus; dry eye; diabetic peripheral neuropathy; Ocular Surface Disease Index questionnaire

**Citation:** Liu J, Gao YQ. Clinical characters of dry eye in patients with diabetic peripheral neuropathy. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2022;22(2):336-339

## 0 引言

《中国干眼专家共识:定义和分类(2020年)》中将糖尿病列为干眼发生的系统性危险因素<sup>[1]</sup>。慢性高血糖、糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)、胰岛素水平下降、微血管病变、系统性高渗以及继发的炎症和免疫反应都会对糖尿病患者的干眼促发产生重要的影响。其中 DPN 是 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者最常见的慢性并发症<sup>[2]</sup>。Tavakoli 等<sup>[3]</sup>观察到 DPN 患者的角膜敏感度显著下降,并与糖尿病外周神经的损伤程度相关。Messmer 等<sup>[4]</sup>和 Ferdousi 等<sup>[5]</sup>也支持这一发现,应用共聚焦显微镜观察角膜神经纤维长度、密度和神经丛密度的下降均与 DPN 的严重程度相关。国内外多项研究<sup>[6-7]</sup>已报道 T2DM 和干眼的联系,但对于 DPN 患者干眼的特点少有报告。本研究通过对 T2DM 周围神经病变合并泪膜异常患者的干眼症状评分、泪膜各项指标检查、睑板腺缺失面积进行分析,探索其临床特征,旨在为 DPN 患者的干眼早期干预提供参考,以期进一步优化 T2DM 干眼的诊断依据,达到早发现、早治疗的目的。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

病例对照研究。收集 2020-11/2021-06 入住于我院内分泌科且存在泪膜异常的 T2DM 患者 59 例 59 眼,以是否存在 DPN 分为 T2DM 组和 DPN 组,T2DM 组 31 例 31 眼,男 14 例,女 17 例,平均年龄  $62.42 \pm 8.40$  岁;DPN 组 28 例 28 眼,男 12 例,女 16 例,平均年龄  $62.50 \pm 6.79$  岁。两组患者血糖均控制平稳,规律应用口服药物或胰岛素控制血糖。并选取同期于眼科住院,符合泪膜异常标准且无糖尿病等全身病史及其他影响眼表状况的相关疾病者 33 例 33 眼作为无 T2DM 组,其中男 14 例,女 19 例,平均年龄  $62.70 \pm 9.02$  岁。纳入标准:(1)根据《中国干眼专家共识:检查和诊断(2020年)》<sup>[8]</sup>中泪膜异常的诊断标准为:1)荧光染色泪膜破裂时间(fluoresce in break up time, BUT)  $\leq 5$ s 或泪液分泌试验(Schirmer I)  $\leq 5$ mm/5min;2)  $5s < BUT \leq 10s$  或  $5\text{mm}/5\text{min} < \text{Schirmer I 试验} \leq 10\text{mm}/5\text{min}$  时同时存在荧光素钠染色阳性( $\geq 5$ 个点)。(2)T2DM 的诊断标准:按照 WHO(1999年)标准<sup>[9]</sup>,由内分泌科确诊为 T2DM。(3)DPN 的诊断标准:1)明确的糖尿病病史;2)在诊断糖尿病时或之后出现的神经病变;3)临床症状和体征在 DPN 的表现相符;4)以下 5 项中出现 2 项或 2 项以上异常:温度觉异常,龙丝检查发现足部感觉减退或消失,振动觉异常,踝反射消失,神经传导速度减慢;5)排除其它骨科及神经系统疾病,如颈椎病变、腰椎病变、格林-巴利综合征等原因引起的周围神经病变<sup>[10]</sup>。排除标准:(1)近 3mo 存在急性结膜炎、角膜炎、青光眼、色素膜炎等需要局部药物治疗的患者;(2)存在影响泪液分泌的全身性疾病及精神因素,如 Steven-Johnson 综合征、甲状腺功能亢进、干燥综合征、类天疱疮、焦虑、抑郁等;(3)近 6mo 存在眼外伤及眼部手术史、翼状胬肉、睑裂斑等其他眼表异常的患者;(4)存在泪液动力学异常的患者,如泪点位置异常、结膜松弛、睑内翻或外翻等;(5)近 6mo 内使用过阿托品、新斯的明、激素治疗、人工泪液等影响眼表功能药物的患者。本研究通过河北港口集团有限公司港口医院伦理委员会审查,所有受试者均自愿参加这一研究并签署知情同意书,能独立完成干眼问卷调查。

### 1.2 方法

所有入组者均完成以下检查,根据《中国干眼

专家共识:检查和诊断(2020年)》<sup>[8]</sup>建议,检查顺序依次为:(1)眼表疾病指数(ocular surface disease index, OSDI)量表:指定过去 1wk 为回忆期,包括“眼部症状”“视觉功能”“环境触发因素”三个部分,共 12 项,每项根据频次评为 0~4 分,发生的频次越高得分越高,所有评分之和与答题数的比值乘以 25 即为最后分值<sup>[11]</sup>;(2)睑缘及眼表裂隙灯检查;(3)BUT:常温避光室内环境下荧光素试纸条用抗生素滴眼液湿润,接触下眼睑睑缘,嘱患者瞬目 3 次后向前平视,记录末次瞬目至角膜出现首个黑斑的时间,重复测量 3 次取平均值;(4)角结膜荧光素钠染色(fluorescent, FL)评分:同上述 BUT 方法染色后 1min,钴蓝滤光片下观察。 $\geq 5$  个点为染色阳性<sup>[8]</sup>;(5)Schirmer I 试验:无表面麻醉,安静暗光环境下将试纸置入双眼下结膜囊的中外 1/3,嘱患者轻轻闭眼,5min 后测量试纸湿长;(6)红外线睑板腺照相:应用眼表综合分析仪通过红外摄像系统分别对上下眼睑结膜面进行拍摄,拍摄的照片自动经过 Meibo-Scan 增强对比模式处理,睑板腺表现为白色纹路,其余部分为灰色背景。根据睑板腺缺失面积评分:0 分为睑板腺无缺失;1 分为睑板腺缺失  $\leq 1/3$ ;2 分为睑板腺缺失  $>1/3$  且  $\leq 2/3$ ;3 分为睑板腺缺失  $>2/3$ <sup>[12]</sup>。

统计学分析:采用 SPSS 25.0 统计软件进行分析。年龄、BUT、Schirmer I、OSDI 量表评分经 Levene 检验方差齐,用  $\bar{x} \pm s$  表示,3 组比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 SNK-*q* 检验;性别、眼别及 FL 阳性比例的比较采用卡方检验;上、下睑板腺缺失情况评分以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,3 组比较采用 Kruskal-Wallis *H* 检验,进一步两两比较,并进行 Bonferroni 校正。其中 Bonferroni 校正以  $P < 0.0167 (0.05/3)$  为差异有统计学意义,其余检验以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组一般情况的比较

本研究共入选泪膜异常的患者 92 例 92 眼,各组间性别、眼别、年龄差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

### 2.2 各组泪膜指标的比较

各组间 BUT 结果差异有统计学意义( $F = 9.43, P < 0.01$ )。无 T2DM 组、T2DM 组和 DPN 组两两比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );各组间 Schirmer I 及 FL 阳性率差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 2。

### 2.3 各组睑板腺缺失评分的比较

各组间睑板腺缺失评分差异有统计学意义( $\chi^2 = 8.433, P < 0.05$ ),两两比较,T2DM 组与无 T2DM 组差异无统计学意义( $P > 0.0167$ ),DPN 组与无 T2DM 组、T2DM 组差异均有统计学意义( $P < 0.0167$ ),见表 2。

### 2.4 各组 OSDI 量表评分的比较

各组间 OSDI 量表评分差异有统计学意义( $F = 3.722, P < 0.05$ ),两两比较,T2DM 组与无 T2DM 组差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),DPN 组与无 T2DM 组、T2DM 组差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。

## 3 讨论

干眼是临床常见的一类眼表疾病,严重的影响人们的生活和视觉质量。近年来受老龄化、糖尿病、空气污染、使用视频终端等危险因素增高的影响,干眼在我国的发病率也随之逐年上升。我国现有流行病学研究显示,干眼在我国的发病率约 21%~30%<sup>[13]</sup>。糖尿病作为干眼的系统性

表1 各组一般情况的比较

组别	例数	眼数	性别(例)		眼别(眼)		年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)
			男	女	右眼	左眼	
无 T2DM 组	33	33	14	19	19	14	62.70±9.02
T2DM 组	31	31	14	17	16	15	62.42±8.40
DPN 组	28	28	12	16	14	14	62.50±6.79
$\chi^2/F$			0.055		0.40		0.01
<i>P</i>			0.973		0.819		0.99

表2 各组临床指标的比较

组别	BUT ( $\bar{x}\pm s$ ,s)	Schirmer I ( $\bar{x}\pm s$ ,mm/5min)	FL 阳性 (眼,%)	睑板腺缺失评分 [ $M(P_{25},P_{75})$ ,分]	OSDI 评分 ( $\bar{x}\pm s$ ,分)
无 T2DM 组	4.09±1.51	7.58±3.78	11(33)	1(1,2)	27.06±10.75
T2DM 组	3.23±1.63 <sup>a</sup>	5.87±3.67	16(52)	1(0,2)	28.86±10.00
DPN 组	2.39±1.42 <sup>a,c</sup>	6.57±4.07	14(50)	2(1,3) <sup>e,g</sup>	21.71±10.40 <sup>a,c</sup>
$F/\chi^2$	9.43	1.601	2.643	8.433	3.722
<i>P</i>	<0.01	0.207	0.267	0.015	0.028

注:<sup>a</sup>*P*<0.05 vs 无 T2DM 组;<sup>c</sup>*P*<0.05 vs T2DM 组;<sup>e</sup>*P*<0.0167 vs 无 T2DM 组;<sup>g</sup>*P*<0.0167 vs T2DM 组。

危险因素,患病率从 1980 年的 0.67% 飙升至 2017 年的 11.2%<sup>[9]</sup>。一项长达 10a 针对 2766 例糖尿病患者的随访调查结果显示,半数以上糖尿病患者合并干眼<sup>[6]</sup>。

DPN 是 T2DM 最常见的慢性并发症,发病率可达 50%~80%<sup>[2]</sup>。关于 DPN 的发病机制尚未明确,目前认为是血管损伤、代谢紊乱、神经营养因子缺乏共同造成了神经纤维的脱髓鞘和变性,这种周围神经的改变也表现于角膜神经。Messmer 等<sup>[4]</sup>应用共聚焦显微镜观测到糖尿病患者的角膜基底神经纤维密度的降低和神经弯曲度的增加与 DPN 的严重程度相关。角膜作为泪腺功能单位(lacrimal function unit,LFU)的重要组成部分,角膜神经在维持 LFU 的完整性及角膜正常功能中起到了至关重要的作用,参与泪液分泌调节、调控脂质成分、角膜营养等多个过程,角膜神经的受损可在多个环节促进干眼的发生与发展<sup>[14]</sup>。Dogru 等<sup>[15]</sup>观察到 DPN 患者的角膜敏感性均低于正常,并认为角膜神经的改变为 DPN 的末梢神经表现。同时他的研究也显示 DPN 患者的 BUT 和 Schirmer I 较不伴有 DPN 的 T2DM 患者有统计学意义的减低,结膜鳞状上皮化生程度显著增高<sup>[15]</sup>。本研究的 T2DM 组、DPN 组的 BUT,与无 T2DM 组相比均出现降低,且 DPN 组的 BUT 均值较 T2DM 组进一步降低,差异有统计学意义,说明伴发 T2DM 的干眼患者泪膜稳定性更差,且随着糖尿病周围神经病变的发生而进一步加重。但 Schirmer I 试验与 FL 阳性率在各组间未观察到统计学意义,与 Dogru 等<sup>[15]</sup>的结果不一致,是否与样本量有关仍需进一步验证。

目前国内外多项研究表明<sup>[6-7,16-18]</sup>,T2DM 合并干眼患者较普通干眼患者泪膜稳定性更差、角膜上皮缺损程度更高、睑板腺功能更差,本研究的 T2DM 组较无 T2DM 组的 BUT 降低也证实这一差异。但关于症状的严重程度多项研究的意见表现出不一致。部分研究<sup>[7,17]</sup>发现糖尿病相关干眼患者症状更重,相应的眼表症状评分也更高。而也有研究<sup>[16,19]</sup>认为糖尿病相关干眼患者虽然表现严重的眼表特征,症状评分却没有出现相应的上升,甚至下降。干眼的症状除受患者的耐受性、文化程度及外界环境等因素

的影响外,还与角膜周围神经的知觉敏感性密切相关。OSDI 量表是临床应用最广泛的干眼症状问卷,可以很好的评估症状发生的频率、环境触发因素和视觉相关的生活质量。本研究中虽然 DPN 组患者泪膜稳定性更差、睑板腺缺失更重,患者的 OSDI 量表评分不仅没有随着症状的加重而升高,反而出现下降,且与 T2DM 组、无 T2DM 组相比的差异均具有统计学意义。不伴有 DPN 的 T2DM 患者较无 T2DM 组 OSDI 量表评分仅轻度升高,差异无统计学意义。DeMili 等<sup>[19]</sup>的研究基于 DPN 严重程度分组,发现随着 DPN 严重程度增加,泪液渗透压升高,但 OSDI 评分却反而下降,与本研究结果相似。结合多项研究<sup>[3-5]</sup>显示 DPN 患者的角膜敏感性下降较不伴有 DPN 的 2 型糖尿病患者更明显,推测角膜敏感性的下降可能正是本研究中 DPN 患者 OSDI 量表评分不高反低的原因,但这一推测仍需进一步研究论证。

本研究存在不足之处:T2DM 对干眼的影响是长期的、多因素的<sup>[20]</sup>,需进一步扩大样本量,长期随访跟踪,取得更客观、更完整的临床资料,进一步探索血糖水平、DPN 严重程度、药物影响等多方面对 DPN 患者干眼的影响。

本研究发现,虽然 DPN 患者的干眼严重程度高于 T2DM 患者及无 T2DM 组,但由于角膜敏感性的下降,部分 DPN 患者干眼的症状往往被掩盖,患者可能已患有严重的干眼但并没有眼干、眼涩等眼表不适的主诉。因此,对 DPN 患者不仅要注重糖尿病视网膜病变的筛查,对他们眼表的定期评估也同样重要。防止因患者缺如症状延误眼表疾病的治疗,使干眼进入恶性循环,发展为重症难治性干眼甚至角膜溃疡等眼表损伤。

#### 参考文献

- 1 亚洲干眼协会中国分会, 海峡两岸医药卫生交流协会眼科学专业委员会眼表与泪液病学组, 中国医师协会眼科医师分会眼表与干眼学组. 中国干眼专家共识:定义和分类(2020年). 中华眼科杂志 2020;56(6):418-422
- 2 周海平, 周君, 杨涛, 等. 糖尿病周围神经病变的发病机制及相关生物学标志物研究进展. 中华糖尿病杂志 2021;13(2):187-190
- 3 Tavakoli M, Kallinikos PA, Efron N, et al. Corneal sensitivity is

- reduced and relates to the severity of neuropathy in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(7):1895-1897
- 4 Messmer EM, Schmid-Tannwald C, Zapp D, et al. In vivo confocal microscopy of corneal small fiber damage in diabetes mellitus. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248(9):1307-1312
- 5 Ferdousi M, Kalteniece A, Azmi S, et al. Corneal confocal microscopy compared with quantitative sensory testing and nerve conduction for diagnosing and stratifying the severity of diabetic peripheral neuropathy. *BMJ Open Diab Res Care* 2020;8(2):e001801
- 6 Diabetes Prevention Program Research Group, Knowler WC, Fowler SE, et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the diabetes prevention program outcomes study. *Lancet* 2009;374(9702):1677-1686
- 7 张敏, 相义会. 2型糖尿病患者眼表功能障碍分析. *国际眼科杂志* 2020;20(11):1853-1857
- 8 亚洲干眼协会中国分会, 海峡两岸医药卫生交流协会眼科学专业委员会眼表与泪液病学组, 中国医师协会眼科医师分会眼表与干眼学组. 中国干眼专家共识: 检查和诊断(2020年). *中华眼科杂志* 2020;56(10):741-747
- 9 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版). *中华糖尿病杂志* 2021;13(4):315-409
- 10 胡仁明, 樊东升. 糖尿病周围神经病变诊疗规范(征求意见稿). *中国糖尿病杂志* 2009;17(8):638-640
- 11 Özcürü F, Aydın S, Helvacı MR. Ocular surface disease index for the diagnosis of dry eye syndrome. *Ocular Immunol Inflamm* 2007;15(5):389-393
- 12 Arita R, Itoh K, Inoue K, et al. Noncontact infrared meibography to document age-related changes of the meibomian glands in a normal population. *Ophthalmology* 2008;115(5):911-915
- 13 黎颖莉, 刘祖国, 邓应平, 等. 干眼临床诊疗的新认识及研究的新方向. *中华实验眼科杂志* 2020(3):161-164
- 14 He J, Bazan HE. Mapping the nerve architecture of diabetic human corneas. *Ophthalmology* 2012;119(5):956-964
- 15 Dogru M, Katakami C, Inoue M. Tear function and ocular surface changes in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Ophthalmology* 2001;108(3):586-592
- 16 Fuerst N, Langelier N, Massaro-Giordano M, et al. Tear osmolarity and dry eye symptoms in diabetics. *Clin Ophthalmol* 2014;8:507-515
- 17 任秉仪, 郑永征, 林颖, 等. 糖尿病与非糖尿病患者干眼症的临床研究. *国际眼科杂志* 2016;16(12):2345-2347
- 18 Yoo TK, Oh E. Diabetes mellitus is associated with dry eye syndrome: a meta-analysis. *Int Ophthalmol* 2019;39(11):2611-2620
- 19 DeMill DL, Hussain M, Pop-Busui R, et al. Ocular surface disease in patients with diabetic peripheral neuropathy. *Br J Ophthalmol* 2016;100(7):924-928
- 20 何蓓蕾, 何媛. 糖尿病与非视网膜眼部并发症相关性的研究进展. *国际眼科杂志* 2021;21(4):623-627