

# P2Y<sub>2</sub> 受体激动剂局部滴眼治疗糖尿病相关干眼的临床分析

张照委<sup>1,2</sup>, 王贺<sup>2</sup>, 赵凯<sup>1</sup>, 阴小月<sup>1</sup>, 王侂宁<sup>1</sup>, 张玲<sup>1</sup>, 李明新<sup>2</sup>

引用: 张照委, 王贺, 赵凯, 等. P2Y<sub>2</sub>受体激动剂局部滴眼治疗糖尿病相关干眼的临床分析. 国际眼科杂志 2023;23(4):557-562

基金项目: 徐州医科大学附属医院发展基金资助项目 (No. XYFY2021012)

作者单位: <sup>1</sup>(221004) 中国江苏省徐州市, 徐州医科大学研究生院; <sup>2</sup>(221002) 中国江苏省徐州市, 徐州医科大学附属医院眼科

作者简介: 张照委, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼表、眼底疾病。

通讯作者: 李明新, 毕业于北京大学, 博士, 主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼外伤、眼底疾病. lmx216@vip.sina.com

收稿日期: 2022-07-23 修回日期: 2023-03-10

## 摘要

**目的:** 观察 P2Y<sub>2</sub>受体激动剂地夸磷索钠 (DQS) 滴眼液治疗糖尿病相关干眼的临床疗效。

**方法:** 选取 2022-01/03 就诊于我院的糖尿病相关干眼患者 80 例 160 眼作为研究对象, 随机分为研究组 (40 例 80 眼, 使用 3% DQS 滴眼液治疗) 和对照组 (40 例 80 眼, 使用 0.3% 玻璃酸钠滴眼液治疗)。分别在基线、治疗后 1wk, 1, 3mo 进行眼表疾病指数 (OSDI) 评分、非接触式泪河高度 (NITMH)、首次非侵入式泪膜破裂时间 (NIBUT<sub>f</sub>)、平均非侵入式泪膜破裂时间 (NIBUT<sub>av</sub>)、睑板腺缺失评分、脂质层厚度分级、眼红分析 (包括结膜等级、睫状等级) 等检查, 采用眼表染色评分 (OSS) 法进行角结膜染色评分, 并分别在基线、治疗后 3mo 行结膜印迹细胞学和共聚焦显微镜检查。

**结果:** 治疗前后, 两组患者 OSDI 评分、睑板腺缺失评分、结膜等级和睫状等级评分均无组间差异 ( $P>0.05$ )。治疗后 1, 3mo, 研究组 OSS 评分均低于对照组, NITMH、NIBUT<sub>f</sub>、NIBUT<sub>av</sub> 均高于对照组 ( $P<0.05$ )。治疗后 3mo, 研究组结膜杯状细胞密度较基线增多、角膜树突状细胞较基线减少 (均  $P<0.05$ ), 对照组较基线无明显变化 (均  $P>0.05$ )。

**结论:** 3% DQS 滴眼液治疗糖尿病相关干眼效果显著, 且无严重的并发症出现。

**关键词:** 干眼; 糖尿病; P2Y<sub>2</sub>受体激动剂; 地夸磷索钠滴眼液; 临床疗效

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2023.4.05

## Clinical analysis of P2Y<sub>2</sub> receptor agonist in the treatment of diabetic dry eye

Zhao-Wei Zhang<sup>1, 2</sup>, He Wang<sup>2</sup>, Kai Zhao<sup>1</sup>, Xiao-Yue Yin<sup>1</sup>, Yi-Ning Wang<sup>1</sup>, Ling Zhang<sup>1</sup>, Ming-Xin Li<sup>2</sup>

**Foundation item:** Development Fund of the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University (No.XYFY2021012)

<sup>1</sup>Graduate School, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004, Jiangsu Province, China; <sup>2</sup>Department of Ophthalmology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China

**Correspondence to:** Ming-Xin Li. Department of Ophthalmology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China. lmx216@vip.sina.com

Received: 2022-07-23 Accepted: 2023-03-10

## Abstract

• **AIM:** To evaluate the clinical efficacy of P2Y<sub>2</sub> agonist diquafosol sodium (DQS) eye drops in the treatment of diabetic dry eye.

• **METHODS:** A total of 80 patients (160 eyes) with diabetic dry eye who admitted to our hospital from January 2022 to March 2022 were selected. They were randomly divided into study group and control group. A total of 40 patients (80 eyes) in the study group were treated with 3% DQS eye drops and 40 patients (80 eyes) in the control group were treated with 0.3% sodium hyaluronate eye drops. The ocular surface disease index (OSDI) score, non-invasive tear meniscus height (NITMH), first non-invasive tear film break-up time (NIBUT<sub>f</sub>), average non-invasive tear film break-up time (NIBUT<sub>av</sub>), tarsal gland loss score, lipid layer thickness grade and bulbar redness analysis (including conjunctival grade and ciliary grade), were examined before treatment and at 1wk, 1 and 3mo after treatment, respectively. Furthermore, corneal fluorescence staining and conjunctival lissamine green staining were analyzed based on the ocular surface staining score (OSS), and the conjunctival impression cytology and confocal microscopy were evaluated before and 3mo after treatment, respectively.

• **RESULTS:** There were no differences in OSDI score, tarsal gland loss score, conjunctival grade score and ciliary grade score between the two groups before and after treatment ( $P>0.05$ ). OSS scores in the study group were lower than those in the control group, while NITMH,

NIBUTf and NIBUTav were higher than those in the control group at 1 and 3mo after treatment ( $P<0.05$ ). After 3mo of treatment, the density of conjunctival goblet cells increased and corneal dendritic cells decreased in the study group compared with the baseline (all  $P<0.05$ ), while there were no significant changes in the control group compared with the baseline (all  $P>0.05$ ).

• CONCLUSION: 3% DQS eye drops were effective in treating diabetic dry eye without serious complications.

• KEYWORDS: dry eye; diabetes mellitus; P2Y<sub>2</sub> receptor agonist; diquafosol sodium eye drops; clinical efficacy

**Citation:** Zhang ZW, Wang H, Zhao K, et al. Clinical analysis of P2Y<sub>2</sub> receptor agonist in the treatment of diabetic dry eye. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023;23(4):557-562

## 0 引言

干眼是一种以泪膜不稳定为特征的多因素疾病<sup>[1]</sup>,糖尿病与干眼存在明显相关性<sup>[2]</sup>。既往研究表明,糖尿病患者干眼患病率约为 14.39%~54.30%,明显高于正常人群干眼患病率<sup>[3-6]</sup>。泪膜由水液、黏蛋白及脂质构成,在维持眼表环境稳态中起到十分重要的作用。黏蛋白具有很好的水结合能力,可与水液结合形成水凝胶,进而起到湿润眼表、润滑的作用<sup>[7]</sup>。糖尿病相关干眼发病机制复杂,黏蛋白异常可能是重要因素<sup>[8]</sup>。糖尿病合并干眼患者轻者表现为刺激症状、持续性干燥、灼烧和异物感等;严重者由于角膜神经病变所致角膜知觉减退,具有症状与体征分离的特点,可能发生感染、复发性角膜糜烂、持续性上皮缺损、伤口愈合延迟、神经营养性角膜溃疡,甚至角膜瘢痕导致的永久性视力损害,故糖尿病相关干眼的早期诊断与治疗尤为重要。地夸磷索钠(DQS)滴眼液是一种 P2Y<sub>2</sub>受体激动剂,通过激活存在于角膜、结膜、睑板腺的 P2Y<sub>2</sub>受体,进而促进水液、黏蛋白及脂质的分泌<sup>[9-13]</sup>。目前临床上针对糖尿病相关干眼的治疗大部分采取应用人工泪液,尽管多数人工泪液除了补水外,还可以修复角膜损伤,但通常认为其对黏蛋白缺乏引起的干眼无效。本研究通过观察糖尿病相关干眼患者使用 DQS 滴眼液的疗效,以期寻找更有效的治疗方法。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 选取 2022-01/03 就诊于徐州医科大学附属医院的 2 型糖尿病合并干眼患者 80 例 160 眼。采用随机数字法将纳入患者分为研究组(40 例 80 眼,使用 3% DQS 滴眼液治疗)和对照组(40 例 80 眼,使用 0.3% 玻璃酸钠滴眼液治疗)。纳入标准:(1)符合《中国干眼专家共识:检查和诊断(2020 年)》关于干眼的诊断标准<sup>[14]</sup>及《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》关于 2 型糖尿病的诊断标准<sup>[15]</sup>;(2)年龄≥18 周岁;(3)能够并自愿接受本研究的随访。排除标准:(1)急慢性结膜炎、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,如 Steven-Johnson 综合征、甲状腺功能亢进、干燥综合征等;(3)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;(4)近期配戴角膜接触镜患者;(5)在过去 6mo 中有眼底激光或手术治疗史或在研究期间需要眼底激光或手术治疗的患者。本研究遵循《赫尔辛基宣言》,经徐州医科大学附属医院

伦理委员会批准(No.XYFY2022-KL019-02),所有患者均了解本研究过程并自愿签署知情同意书。

## 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** 研究组患者使用 3% DQS 滴眼液治疗,对照组患者使用 0.3% 玻璃酸钠滴眼液治疗,均每天 6 次,持续用药 3mo。

**1.2.2 观察指标** 分别在基线、治疗后 1wk,1,3mo 进行眼表疾病指数(ocular surface disease index,OSDI)评分、非接触式泪河高度(non-invasive tear meniscus height, NITMH)、首次非侵入式泪膜破裂时间(first non-invasive break-up time, NIBUTf)、平均非侵入式泪膜破裂时间(average non-invasive break-up time, NIBUTav)、睑板腺缺失评分、脂质层厚度分级、眼红分析(包括结膜等级、睫状等级)、角膜荧光素钠染色、结膜丽丝胺绿染色检查。两组患者各随机选取 10 例 20 眼在基线、治疗后 3mo 行结膜印迹细胞学检查及激光共聚焦显微镜检查。结膜印迹细胞学检查由同一实验室人员完成,余检查由同一名经验丰富的眼科医生按照非侵入性到侵入性检查顺序完成。

**1.2.2.1 OSDI 评分** OSDI 评分量表共 12 项问题,包括近 1wk 内有无畏光、异物感、视物模糊等内容,总分 0~100 分,分数越高代表症状越重。

**1.2.2.2 眼表检查** 使用眼表综合分析仪进行 NITMH、NIBUTf、NIBUTav、睑板腺缺失评分、脂质层厚度分级、眼红分析检查。(1)NITMH 检测:用自带标尺测量瞳孔中央最下方泪河高度。(2)NIBUTf 和 NIBUTav:使用红外光源将 Placido 环影像投至患者角膜,嘱患者眨眼 2 次后进入自动检测模式,系统自动获取结果,重复测量 3 次,取平均值。(3)睑板腺缺失评分:0 分,无缺失;1 分,睑板腺缺失<1/3;2 分,睑板腺缺失 1/3~2/3;3 分,睑板腺缺失>2/3;最终评分为上下睑板腺评分之和。(4)脂质层厚度分级:聚焦于脂质层,患者瞬目后进行动态拍摄,根据脂质层的结构、颜色、清晰度等进行分级,分为 1~7 级(分别记为 1~7 分),4 级及以上为正常。(5)眼红分析:分为结膜等级和睫状等级,自动评分,≤2 分为正常,>2 分为异常。

**1.2.2.3 角膜荧光素钠染色和结膜丽丝胺绿染色检查** 角膜染色评分采用眼表染色评分(ocular staining score, OSS)法<sup>[16]</sup>。结膜染色评分包括鼻侧和颞侧球结膜评分。评分标准:0 分,0~9 个着染点;1 分,10~32 个着染点;2 分,33~100 个着染点;3 分,>100 个着染点。角膜染色评分根据着染点数量、形态及分布进行评分。评分标准:0 分,无着染点;1 分,1~5 个着染点;2 分,6~30 个着染点;3 分,>30 个着染点;着染点有融合、着染点位于瞳孔区或出现丝状角膜炎则在上述评分基础上各加 1 分。总分为 3 项得分相加。

**1.2.2.4 结膜印迹细胞学检查** 将醋酸纤维膜制备成 4mm×6mm 梯形纸片,高压灭菌。盐酸奥布卡因进行表面麻醉,3~5min 后,糙面贴于距角膜缘 2mm 处颞侧球结膜表面,轻压 5s 后撕下,置于 95% 乙醇中固定。行 PAS 联合苏木素染色。在总放大倍数为 400× 情况下计数杯状细胞,并随机选取 3 个视野计算杯状细胞数(cells/mm<sup>2</sup>),取其平均值。

**1.2.2.5 激光共聚焦显微镜检查** 激光共聚焦显微镜由共焦激光断层扫描系统Ⅲ代(HRT-Ⅲ)和 Rostock 角膜模块

组件组成,检查位置为角膜中央上皮,通常深度为50~80 $\mu\text{m}$ ,角膜冠状截面400 $\mu\text{m}$ ×400 $\mu\text{m}$ 。树突状细胞计数采用自带软件对随机3张图片进行处理,取其平均值。

统计学分析:使用SPSS 25.0进行数据处理。计数资料以频数( $n$ )表示,组间比较采用卡方检验。正态检验采用Shapiro-Wilk法,符合正态分布的计量资料采用均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,NITMH、NIBUTf、NIBUTav、眼红分析差异性比较采用重复测量方差分析,组内各时间点的两两比较采用LSD- $t$ 检验,组间各时间点比较采用独立样本 $t$ 检验;结膜杯状细胞密度、角膜树突状细胞密度的组间比较采用独立样本 $t$ 检验,治疗前后比较采用配对样本 $t$ 检验;不符合正态分布的计量资料采用中位数(四分位数)[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]表示,OSDI评分、OSS评分、脂质层厚度分级评分、睑板腺缺失评分差异性比较采用广义估计方程。 $P<0.05$ 时认为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者一般资料比较** 研究组患者40例80眼,其中男22例,女18例,平均年龄52.30±14.33岁。对照组患者40例80眼,其中男17例,女23例,平均年龄52.90±13.53岁。两组患者性别构成、年龄差异均无统计学意义( $\chi^2=1.25, P=0.26; t=-0.19, P=0.85$ )。两组患者治疗期间均未出现严重不良反应,但研究组3例、对照组2例患者治疗期间出现流泪及异物感,停药后均缓解,最终未纳入本研究。

**2.2 两组患者 OSDI 评分比较** 两组患者治疗前后各时间点 OSDI 评分无组间差异性( $Wald \chi^2_{\text{组间}}=0.90, P_{\text{组间}}=0.34$ ),但具有时间差异性和交互作用( $Wald \chi^2_{\text{时间}}=421.35, P_{\text{时间}}<0.01; Wald \chi^2_{\text{交互}}=9.35, P_{\text{交互}}=0.03$ ),两组患者治疗后各时间点 OSDI 评分均较基线降低,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表1。

### 2.3 两组患者眼表指标比较

**2.3.1 两组患者 NITMH 比较** 两组患者治疗前后各时间点 NITMH 具有组间差异性、时间差异性和交互作用( $F_{\text{组间/时间/交互}}=13.89, 40.62, 6.26$ , 均 $P<0.01$ ),见表2。基线时两组患者 NITMH 差异无统计学意义( $P=0.74$ ),但治疗后各时间点研究组 NITMH 均高于对照组,差异有统计学意义(均 $P<0.05$ )。研究组治疗后各时间点 NITMH 均较基线增加,治疗后1、3mo时 NITMH 较治疗后1wk增加,治疗后3mo时 NITMH 较治疗后1mo增加,差异有统计学意义(均 $P<0.05$ );对照组治疗后1、3mo时 NITMH 较基线增加,且治疗后3mo时 NITMH 较治疗后1wk,1mo增加,差异有统计学意义(均 $P<0.05$ )。

**2.3.2 两组患者 NIBUTf 和 NIBUTav 比较** 两组患者治疗前后各时间点 NIBUTf、NIBUTav 具有组间差异性、时间差异性和交互作用( $F_{\text{组间/时间/交互}}=6.04, 100.09, 36.23$ , 均 $P<0.05; F_{\text{组间/时间/交互}}=6.72, 70.31, 24.47$ , 均 $P<0.01$ ),见表3。基线时两组患者 NIBUTf、NIBUTav 差异无统计学意义(均 $P>0.05$ ),但治疗后1、3mo时研究组 NIBUTf、NIBUTav 均高于对照组,差异有统计学意义(均 $P<0.01$ )。研究组治疗后各时间点 NIBUTf、NIBUTav 均较基线增加,治疗后1、3mo时 NIBUTf、NIBUTav 均较治疗后1wk增加,治疗后3mo时 NIBUTf、NIBUTav 均较治疗后1mo增加,差异有统计学意义(均 $P<0.05$ );对照组治疗后1、3mo时 NIBUTf、NIBUTav 均较基线增加,治疗后1、3mo时 NIBUTf 较治疗

后1wk增加,治疗后3mo时 NIBUTav 较治疗后1wk增加,差异有统计学意义(均 $P<0.05$ )。

**2.3.3 两组患者睑板腺缺失评分比较** 两组患者治疗前后各时间点睑板腺缺失评分比较差异无统计学意义( $Wald \chi^2_{\text{时间}}=0.65, P_{\text{时间}}=0.89; Wald \chi^2_{\text{交互}}=6.96, P_{\text{交互}}=0.07; Wald \chi^2_{\text{组间}}=0.92, P_{\text{组间}}=0.34$ ),见表4。

**2.3.4 两组患者脂质层厚度分级评分比较** 两组患者治疗前后各时间点脂质层厚度分级评分比较差异有统计学意义( $Wald \chi^2_{\text{时间}}=95.95, P_{\text{时间}}<0.01; Wald \chi^2_{\text{交互}}=35.52, P_{\text{交互}}<0.01; Wald \chi^2_{\text{组间}}=4.93, P_{\text{组间}}=0.03$ ),见表5。基线、治疗后1wk,1mo时两组患者脂质层厚度分级评分差异无统计学意义(均 $P>0.05$ ),但治疗后3mo时研究组脂质层厚度分级评分明显高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。对照组治疗后3mo时脂质层厚度分级评分显著高于基线和治疗后1wk,差异有统计学意义( $P<0.05$ );研究组治疗后3mo时脂质层厚度分级评分显著高于基线、治疗后1wk,1mo,治疗后1mo时脂质层厚度分级评分明显高于基线,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。

**2.3.5 两组患者眼红分析评分比较** 两组患者治疗前后各时间点结膜等级评分、睫状等级评分比较具有时间差异性( $F_{\text{时间}}=16.79, P_{\text{时间}}<0.01; F_{\text{时间}}=7.30, P_{\text{时间}}<0.01$ ),但无组间差异性和交互作用( $F_{\text{组间/交互}}=0.21, 1.09, P_{\text{组间/交互}}=0.97, 0.36; F_{\text{组间/交互}}=3.35, 0.12, P_{\text{组间/交互}}=0.07, 0.95$ ),见表6。研究组治疗后1、3mo时结膜等级评分较基线、治疗后1wk降低,差异有统计学意义(均 $P<0.05$ );对照组治疗后1、3mo时结膜等级评分较基线降低,差异有统计学意义(均 $P<0.05$ )。两组患者治疗后3mo时睫状等级评分均较基线降低,差异有统计学意义(均 $P<0.05$ )。

**2.4 两组患者角膜染色评分比较** 两组患者治疗前后各时间点 OSS 评分比较差异有统计学意义( $Wald \chi^2_{\text{时间}}=224.95, P_{\text{时间}}<0.01; Wald \chi^2_{\text{交互}}=13.40, P_{\text{交互}}<0.01; Wald \chi^2_{\text{组间}}=6.80, P_{\text{组间}}=0.01$ ),见表7。基线、治疗后1wk时两组患者 OSS 评分差异无统计学意义(均 $P>0.05$ ),但治疗后1、3mo时研究组 OSS 评分明显低于对照组,差异有统计学意义(均 $P<0.05$ )。两组患者治疗后1wk,1、3mo时 OSS 评分均明显低于基线,治疗后1、3mo时 OSS 评分明显低于治疗后1wk,治疗后3mo时 OSS 评分明显低于治疗后1mo,差异有统计学意义(均 $P<0.05$ )。

**2.5 两组患者结膜印迹细胞学检查结果比较** 基线时两组患者结膜杯状细胞密度差异无统计学意义( $P=0.80$ )。治疗后3mo时,研究组结膜杯状细胞密度较基线增加,差异有统计学意义( $t=-7.03, P<0.05$ );对照组结膜杯状细胞密度较基线增加,但差异无统计学意义( $t=-1.51, P=0.15$ ),且研究组结膜杯状细胞密度高于对照组,差异有统计学意义( $P=0.01$ ),见图1,表8。

**2.6 两组患者共聚焦显微镜检查结果比较** 基线时两组患者角膜树突状细胞密度差异无统计学意义( $P=0.65$ )。两组患者治疗后角膜树突状细胞形态均发生改变,表现为活化树突状细胞减少。治疗后3mo时,研究组角膜树突状细胞密度较基线减少,差异有统计学意义( $t=5.14, P<0.05$ );对照组角膜树突状细胞密度较基线减少,但差异无统计学意义( $t=1.64, P=0.12$ ),且研究组角膜树突状细胞计数少于对照组,差异有统计学意义( $P<0.01$ ),见图2,表8。

表1 两组患者治疗前后 OSDI 评分比较 [M(P<sub>25</sub>,P<sub>75</sub>),分]

组别	基线	治疗后 1wk	治疗后 1mo	治疗后 3mo
研究组	29.59(23.30,32.14)	27.08(21.63,30.31) <sup>a</sup>	22.22(18.75,27.22) <sup>a,c</sup>	20.42(16.92,22.92) <sup>a,c,e</sup>
对照组	28.13(24.36,30.42)	27.78(22.22,28.90) <sup>a</sup>	22.92(20.55,27.08) <sup>a,c</sup>	21.87(20.00,24.43) <sup>a,c,e</sup>

注:研究组:使用3% DQS 滴眼液治疗;对照组:使用0.3%玻璃酸钠滴眼液治疗。<sup>a</sup>P<0.05 vs 基线;<sup>c</sup>P<0.05 vs 治疗后 1wk;<sup>e</sup>P<0.05 vs 治疗后 1mo。

表2 两组患者治疗前后 NITMH 比较 ( $\bar{x}\pm s$ ,mm)

组别	基线	治疗后 1wk	治疗后 1mo	治疗后 3mo
研究组	0.18±0.07	0.20±0.07 <sup>a</sup>	0.24±0.05 <sup>a,c</sup>	0.25±0.04 <sup>a,c,e</sup>
对照组	0.17±0.07	0.19±0.06	0.20±0.05 <sup>a</sup>	0.21±0.04 <sup>a,c,e</sup>
t	0.33	2.13	5.22	6.17
P	0.74	0.04	<0.01	<0.01

注:研究组:使用3% DQS 滴眼液治疗;对照组:使用0.3%玻璃酸钠滴眼液治疗。<sup>a</sup>P<0.05 vs 基线;<sup>c</sup>P<0.05 vs 治疗后 1wk;<sup>e</sup>P<0.05 vs 治疗后 1mo。

表3 两组患者治疗前后 NIBUTf 和 NIBUTav 比较 ( $\bar{x}\pm s$ ,s)

组别	NIBUTf				NIBUTav			
	基线	治疗后 1wk	治疗后 1mo	治疗后 3mo	基线	治疗后 1wk	治疗后 1mo	治疗后 3mo
研究组	3.86±1.56	4.38±1.72 <sup>a</sup>	5.24±1.52 <sup>a,c</sup>	6.34±1.40 <sup>a,c,e</sup>	6.13±1.98	6.88±2.06 <sup>a</sup>	7.94±1.67 <sup>a,c</sup>	8.89±1.72 <sup>a,c,e</sup>
对照组	4.10±1.56	4.26±1.48	4.57±1.50 <sup>a,c</sup>	4.74±1.43 <sup>a,c</sup>	6.42±1.95	6.67±1.79	6.93±1.75 <sup>a</sup>	7.15±1.66 <sup>a,c</sup>
t	-0.99	0.51	2.81	7.11	-0.95	0.70	3.73	6.50
P	0.33	0.61	<0.01	<0.01	0.34	0.49	<0.01	<0.01

注:研究组:使用3% DQS 滴眼液治疗;对照组:使用0.3%玻璃酸钠滴眼液治疗。<sup>a</sup>P<0.05 vs 基线;<sup>c</sup>P<0.05 vs 治疗后 1wk;<sup>e</sup>P<0.05 vs 治疗后 1mo。

表4 两组患者治疗前后睑板腺缺失评分比较 [M(P<sub>25</sub>,P<sub>75</sub>),分]

组别	基线	治疗后 1wk	治疗后 1mo	治疗后 3mo
研究组	3.00(2.00,4.00)	3.00(2.00,4.00)	3.00(2.00,4.00)	3.00(2.00,4.00)
对照组	3.00(2.00,4.75)	3.00(2.00,4.75)	3.00(2.00,5.00)	3.00(2.25,5.00)

注:研究组:使用3% DQS 滴眼液治疗;对照组:使用0.3%玻璃酸钠滴眼液治疗。

表5 两组患者治疗前后脂质层厚度分级评分比较 [M(P<sub>25</sub>,P<sub>75</sub>),分]

组别	基线	治疗后 1wk	治疗后 1mo	治疗后 3mo
研究组	3.00(2.25,4.00)	3.00(3.00,4.00)	3.50(3.00,4.00) <sup>a</sup>	4.00(4.00,5.00) <sup>a,c,e</sup>
对照组	3.00(2.00,4.00)	3.00(3.00,4.00)	3.00(3.00,4.00)	3.00(3.00,4.00) <sup>a,c</sup>

注:研究组:使用3% DQS 滴眼液治疗;对照组:使用0.3%玻璃酸钠滴眼液治疗。<sup>a</sup>P<0.05 vs 基线;<sup>c</sup>P<0.05 vs 治疗后 1wk;<sup>e</sup>P<0.05 vs 治疗后 1mo。

表6 两组患者治疗前后结膜等级和睫状等级评分比较 ( $\bar{x}\pm s$ ,分)

组别	结膜等级评分				睫状等级评分			
	基线	治疗后 1wk	治疗后 1mo	治疗后 3mo	基线	治疗后 1wk	治疗后 1mo	治疗后 3mo
研究组	1.70±0.43	1.62±0.33	1.45±0.27 <sup>a,c</sup>	1.40±0.22 <sup>a,c</sup>	1.65±0.39	1.58±0.31	1.50±0.32	1.49±0.29 <sup>a</sup>
对照组	1.68±0.36	1.57±0.31	1.52±0.31 <sup>a</sup>	1.46±0.32 <sup>a</sup>	1.71±0.48	1.64±0.34	1.58±0.41	1.53±0.30 <sup>a</sup>

注:研究组:使用3% DQS 滴眼液治疗;对照组:使用0.3%玻璃酸钠滴眼液治疗。<sup>a</sup>P<0.05 vs 基线;<sup>c</sup>P<0.05 vs 治疗后 1wk。

表7 两组患者治疗前后 OSS 评分比较 [M(P<sub>25</sub>,P<sub>75</sub>),分]

组别	基线	治疗后 1wk	治疗后 1mo	治疗后 3mo
研究组	2.00(0.25,3.00)	1.00(0.00,2.00) <sup>a</sup>	0.00(0.00,0.75) <sup>a,c</sup>	0.00(0.00,0.00) <sup>a,c,e</sup>
对照组	2.00(1.00,3.00)	1.00(0.00,2.00) <sup>a</sup>	1.00(0.00,1.00) <sup>a,c</sup>	0.00(0.00,1.00) <sup>a,c,e</sup>

注:研究组:使用3% DQS 滴眼液治疗;对照组:使用0.3%玻璃酸钠滴眼液治疗。<sup>a</sup>P<0.05 vs 基线;<sup>c</sup>P<0.05 vs 治疗后 1wk;<sup>e</sup>P<0.05 vs 治疗后 1mo。

表 8 两组患者结膜杯状细胞和角膜树突状细胞密度比较

( $\bar{x} \pm s$ , cells/mm<sup>2</sup>)

组别	眼数	杯状细胞		树突状细胞	
		基线	治疗后 3mo	基线	治疗后 3mo
研究组	20	70.35±7.12	76.85±8.23	42.20±12.17	33.05±9.43
对照组	20	69.75±7.13	71.05±5.78	43.80±10.05	42.00±9.09
<i>t</i>		0.27	2.58	-0.45	-3.06
<i>P</i>		0.80	0.01	0.65	<0.01

注:研究组:使用 3% DQS 滴眼液治疗;对照组:使用 0.3%玻璃酸钠滴眼液治疗。

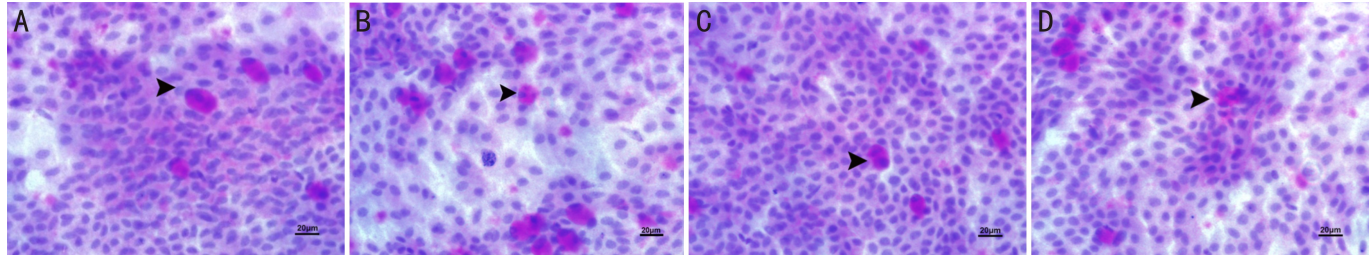


图 1 结膜印迹细胞学检查 A:研究组基线时;B:研究组治疗后 3mo 时;C:对照组基线时;D:对照组治疗后 3mo 时。图中箭头示结膜杯状细胞。

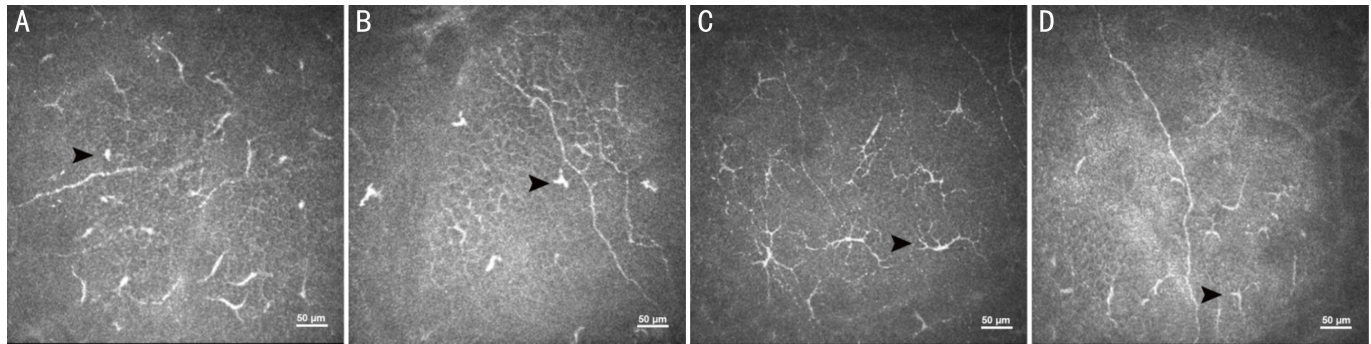


图 2 共聚焦显微镜检查 A:研究组基线时;B:研究组治疗后 3mo 时;C:对照组基线时;D:对照组治疗后 3mo 时。图中箭头示角膜树突状细胞。

### 3 讨论

糖尿病是一种累及各系统的代谢性疾病,眼部并发症包括糖尿病视网膜病变、糖尿病相关白内障、糖尿病相关干眼等。近年来,糖尿病相关干眼的关注度逐渐得到提升<sup>[17]</sup>。糖尿病相关干眼的发病机制尚不明确,角膜神经损伤、泪液分泌靶器官及血管的损伤可能是其发病的主要原因,另外,泪液高渗、免疫炎症反应与细胞凋亡在糖尿病相关干眼的发病机制中起到重要作用。研究发现糖尿病患者泪腺线粒体功能容易受损导致泪腺功能障碍,进而引起泪液分泌减少<sup>[18]</sup>。糖尿病患者泪液中黏蛋白含量减少,可能是由于糖尿病导致角膜神经损伤,进而引起支配的杯状细胞分泌黏蛋白减少<sup>[19]</sup>。Alves 等<sup>[20]</sup>发现胰岛素缺乏及高血糖会引起睑板腺上皮细胞损伤,导致睑板腺分泌功能减低,泪膜脂质层缺乏。

研究证实,眼睑、球结膜上皮(包括结膜杯状细胞)、角膜上皮和睑板腺存在 P2Y<sub>2</sub>受体<sup>[21]</sup>。DQS 滴眼液是一种 P2Y<sub>2</sub>受体激动剂,可作用于眼表,促进泪膜各成分的分泌,因此从糖尿病相关干眼泪膜各成分的异常及 DQS 滴眼液的作用特点来看,DQS 滴眼液治疗糖尿病相关干眼似乎可以取得较好的疗效,而本研究也证实了这一点。既往研究肯定了 DQS 滴眼液在治疗环境相关干眼、白内障术后干眼、自身免疫相关干眼及其他特殊类型干眼的疗

效,但关于其对于糖尿病相关干眼的疗效研究较少<sup>[22-25]</sup>。玻璃酸钠滴眼液是一种广泛应用于临床的人工泪液,既往研究证明玻璃酸钠滴眼液对眼表、泪膜稳定性和治疗干眼的有效性<sup>[26]</sup>,临床上也常被用于治疗糖尿病相关干眼,所以本研究对照组使用玻璃酸钠滴眼液治疗。

NITMH、NIBUTf、NIBUTav、睑板腺缺失评分、脂质层厚度分级、眼红指数、角结膜染色评分是临床评价眼表功能常用指标,与荧光素钠染色、Schirmer 试验相比,非接触式检查具有受外界影响小,可重复性高等优点<sup>[27]</sup>。本研究中,两组患者治疗后 1、3mo 时 NITMH、NIBUTf、NIBUTav 均较治疗前改善,而研究组上述指标改善程度优于对照组,说明 DQS 滴眼液具有较好的补充泪液,改善泪膜稳定性功效,与既往研究<sup>[28]</sup>结果一致。与 Arita 等<sup>[29]</sup>研究结果不同,本研究中两组患者睑板腺缺失评分较治疗前未见明显改善,可能由于糖尿病相关干眼患者腺体上皮细胞损伤且睑板腺缺失更严重,短期用药难以恢复。本研究中,研究组 OSDI 评分治疗后显著低于治疗前,脂质层厚度分级评分治疗后 3mo 时高于对照组,提示 DQS 滴眼液长期使用有利于减轻患者症状,且改善泪膜脂质层的疗效优于玻璃酸钠滴眼液。另外,与既往糖尿病相关干眼治疗研究<sup>[28,30-31]</sup>相比,本研究随访时间较长,肯定了长期使用 DQS 滴眼液的有效性和安全性,且本研究将结膜印迹细

胞学检查及共聚焦显微镜检查纳入研究指标,可以更好地从细胞层面观察糖尿病相关干眼患者应用两种滴眼液的疗效。本研究发现,研究组 OSS 评分在治疗后 1、3mo 时优于对照组,结膜印迹细胞学显示结膜杯状细胞密度较基线增加,考虑是因为 DQS 局部滴眼可促进结膜杯状细胞增生及黏蛋白分泌<sup>[32]</sup>。树突状细胞作为抗原提呈细胞的一种,在干眼的发病中具有重要作用<sup>[33]</sup>,本研究中研究组治疗后 3mo 共聚焦显微镜检查显示角膜树突状细胞密度较基线减少,提示 DQS 滴眼液长期使用具有减轻眼表炎症反应的作用,与既往研究<sup>[34]</sup>结果一致。此外,本研究纳入的两组患者治疗期间极少出现眼红、异物感等症状,停药后均可缓解,证实两种药物治疗糖尿病相关干眼的安全性。

综上所述,本研究表明,3% DQS 滴眼液治疗糖尿病相关干眼效果显著,且无严重的并发症出现,具有良好的应用前景。但本研究尚有不足之处,如未考虑糖尿病病程及血糖控制情况对眼表的影响,研究周期较短等。另外,对于泪液的检测可以采用更精准的前节光学相干断层扫描(OCT)等方法;对于脂质层分析仪采用粗略的分级方法,未采用如 lipiview 等仪器进行脂质层厚度测量。后期可延长随访周期,将炎症因子、泪液渗透压的变化纳入观察指标。

#### 参考文献

- 1 Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, et al. TFOS DEWS II definition and classification report. *Ocul Surf* 2017; 15(3): 276-283
- 2 Yoo TK, Oh E. Diabetes mellitus is associated with dry eye syndrome: a meta-analysis. *Int Ophthalmol* 2019; 39(11): 2611-2620
- 3 De Freitas GR, Ferraz GAM, Gehlen M, et al. Dry eyes in patients with diabetes mellitus. *Prim Care Diabetes* 2021; 15(1): 184-186
- 4 Ward MF 2nd, Le P, Donaldson JC, et al. Racial and ethnic differences in the association between diabetes mellitus and dry eye disease. *Ophthalmic Epidemiol* 2019; 26(5): 295-300
- 5 Manaviat MR, Rashidi M, Afkhami-Ardekani M, et al. Prevalence of dry eye syndrome and diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients. *BMC Ophthalmol* 2008; 8: 10
- 6 Zou XR, Lu LN, Xu Y, et al. Prevalence and clinical characteristics of dry eye disease in community-based type 2 diabetic patients: the Beixijing eye study. *BMC Ophthalmol* 2018; 18(1): 117
- 7 Mantelli F, Argüeso P. Functions of ocular surface mucins in health and disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008; 8(5): 477-483
- 8 虎学君, 杨得万, 杨巧玲. 糖尿病 2 型患者干眼症发病相关因素分析. *国际眼科杂志* 2009; 9(10): 1916-1918
- 9 Amano S, Inoue K. Effect of topical 3% diquafosol sodium on eyes with dry eye disease and meibomian gland dysfunction. *Clin Ophthalmol* 2017; 11: 1677-1682
- 10 Kang DH, Lee YW, Hwang KY, et al. Changes of tear film lipid layer thickness by 3% diquafosol ophthalmic solutions in patients with dry eye syndrome. *Int J Ophthalmol* 2019; 12(10): 1555-1560
- 11 Yokoi N, Kato H, Kinoshita S. Facilitation of tear fluid secretion by 3% diquafosol ophthalmic solution in normal human eyes. *Am J Ophthalmol* 2014; 157(1): 85-92. e1
- 12 Jumblatt JE, Jumblatt MM. Regulation of ocular mucin secretion by P2Y2 nucleotide receptors in rabbit and human conjunctiva. *Exp Eye Res* 1998; 67(3): 341-346
- 13 Fukuoka S, Arita R. Increase in tear film lipid layer thickness after instillation of 3% diquafosol ophthalmic solution in healthy human eyes. *Ocul Surf* 2017; 15(4): 730-735

- 14 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
- 15 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). *国际内分泌代谢杂志* 2021; 41(5): 482-548
- 16 Sebastian A, Markuszevska A, Markuszevski B, et al. Enhanced ocular staining score in patients with primary Sjögren's syndrome. *Klin Oczna* 2014; 116(3): 205-209
- 17 胡静, 李红, 蔡善君. 糖尿病性干眼发病机制及治疗进展. *国际眼科杂志* 2022; 22(4): 583-586
- 18 Qu ML, Wan L, Dong MC, et al. Hyperglycemia-induced severe mitochondrial bioenergetic deficit of lacrimal gland contributes to the early onset of dry eye in diabetic mice. *Free Radic Biol Med* 2021; 166: 313-323
- 19 Dogru M, Katakami C, Inoue M. Tear function and ocular surface changes in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Ophthalmology* 2001; 108(3): 586-592
- 20 Alves MD, Carvalheira JB, Módulo CM, et al. Tear film and ocular surface changes in diabetes mellitus. *Arq Bras Oftalmol* 2008; 71(6 Suppl): 96-103
- 21 Cowlen MS, Zhang VZ, Warnock L, et al. Localization of ocular P2Y<sub>2</sub> receptor gene expression by *in situ* hybridization. *Exp Eye Res* 2003; 77(1): 77-84
- 22 刘子彬, 张蕊, 李能, 等. 3%地夸磷索钠滴眼液治疗睑板腺功能障碍相关性干眼. *国际眼科杂志* 2022; 22(8): 1271-1276
- 23 Park DH, Chung JK, Seo DR, et al. Clinical effects and safety of 3% diquafosol ophthalmic solution for patients with dry eye after cataract surgery: a randomized controlled trial. *Am J Ophthalmol* 2016; 163: 122-131. e2
- 24 Ahn H, Ji YW, Jun I, et al. Comparison of treatment modalities for dry eye in primary Sjögren's syndrome. *J Clin Med* 2022; 11(2): 463
- 25 Kojima T, Nagata T, Kudo H, et al. The effects of high molecular weight hyaluronic acid eye drop application in environmental dry eye stress model mice. *Int J Mol Sci* 2020; 21(10): 3516
- 26 Pinto-Fraga J, López-de la Rosa A, Blázquez Arauzo F, et al. Efficacy and safety of 0.2% hyaluronic acid in the management of dry eye disease. *Eye Contact Lens* 2017; 43(1): 57-63
- 27 Nichols KK, Mitchell GL, Zadnik K. The repeatability of clinical measurements of dry eye. *Cornea* 2004; 23(3): 272-285
- 28 Zhang Q, Zhang HD, Qin GH, et al. Impact of diquafosol ophthalmic solution on tear film and dry eye symptom in type 2 diabetic dry eye: a pilot study. *J Ocul Pharmacol Ther* 2022; 38(2): 133-140
- 29 Arita R, Suehiro J, Haraguchi T, et al. Topical diquafosol for patients with obstructive meibomian gland dysfunction. *Br J Ophthalmol* 2013; 97(6): 725-729
- 30 Georgakopoulos CD, Makri OE, Pagoulatos D, et al. Effect of Omega-3 fatty acids dietary supplementation on ocular surface and tear film in diabetic patients with dry eye. *J Am Coll Nutr* 2017; 36(1): 38-43
- 31 韩治华, 王菊宁, 魏文娟, 等. 自拟益气养阴汤治疗 2 型糖尿病相关干眼的疗效观察. *中国中医眼科杂志* 2021; 31(12): 873-877
- 32 Hori Y. Secreted mucins on the ocular surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018; 59(14): DES151-DES156
- 33 Contreras-Ruiz L, Regenfuss B, Mir FA, et al. Conjunctival inflammation in thrombospondin-1 deficient mouse model of Sjögren's syndrome. *PLoS One* 2013; 8(9): e75937
- 34 Matsumoto Y, Ibrahim OMA, Kojima T, et al. Corneal *in vivo* laser-scanning confocal microscopy findings in dry eye patients with Sjögren's syndrome. *Diagnostics (Basel)* 2020; 10(7): 497