

2型糖尿病患者不同视网膜病变程度下眼表及角膜病变的临床研究

王一鸥,段国平

作者单位:(410000)中国湖南省长沙市,湖南省人民医院眼科
作者简介:王一鸥,硕士研究生,医师,研究方向:眼底病和白内障。
通讯作者:王一鸥. iotawang@sina.com
收稿日期:2018-08-27 修回日期:2018-11-30

Clinical study on ocular surface and corneal diseases in T2DM patients with retinopathy at different degrees

Yi-Ou Wang, Guo-Ping Duan

Department of Ophthalmology, People's Hospital of Hunan, Changsha 410000, Hunan Province, China

Correspondence to: Yi-Ou Wang, Department of Ophthalmology, People's Hospital of Hunan, Changsha 410000, Hunan Province, China. iotawang@sina.com

Received:2018-08-27 Accepted:2018-11-30

Abstract

• **AIM:** To study the ocular surface and corneal lesions under different degrees of retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

• **METHODS:** A total of 123 patients (246 eyes) with T2DM were enrolled in this study. All of patients were divided into non-diabetic retinopathy group (46 patients 92 eyes), non-proliferative diabetic retinopathy group (50 patients 100 eyes) and proliferative diabetic retinopathy group (27 patients 54 eyes) according to the type of retinopathy. Dry eye questionnaire, ocular surface disease index (OSDI), Schirmer I text (S I t), tear break-up time (BUT), fluorescein staining of cornea (FL), corneal endoscopy and central corneal thickness measurement were used to analyze the differences of three groups.

• **RESULTS:** There was no statistically significant difference in general data between the three groups. Significant differences existed in eye pain, dry eyes, lacrimation, eye fatigue, burning sensation, vision fluctuations in three groups ($P < 0.05$). Foreign body sensation, itchy eyes, red eyes showed no significant difference in groups ($P > 0.05$). There were significant differences in OSDI value, FL positive rate, BUT, S I t, corneal endothelial cell density and central corneal thickness in three groups ($P < 0.05$). variable coefficient of corneal endothelial cell showed no Significant difference in groups ($P > 0.05$).

• **CONCLUSION:** The findings of this study show that patients with type 2 diabetes mellitus presented obviously

discomfort symptoms of ocular surface, decreased tear film stability, increased positive rate of corneal fluorescein staining; decreased density of corneal endothelial cells; increased central corneal thickness in diabetic patients, all of which were associated with degree of retinopathy.

• **KEYWORDS:** type 2 diabetes mellitus; retinopathy; ocular surface

Citation: Wang YO, Duan GP. Clinical study on ocular surface and corneal diseases in T2DM patients with retinopathy at different degrees. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019;19(1):104-106

摘要

目的:研究2型糖尿病患者不同视网膜病变程度下眼表及角膜病变情况。

方法:纳入我院眼科就诊的2型糖尿病患者123例246眼,根据视网膜病变程度分为无糖尿病视网膜病变组46例92眼(non-diabetic retinopathy group, NDR)、非增殖性糖尿病视网膜病变组(non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR)50例100眼和增殖性糖尿病视网膜病变组(proliferative diabetic retinopathy, PDR)27例54眼。通过干眼问卷和眼表疾病指数量表、角膜荧光素染色(FL)、基础泪液分泌试验(S I t)、泪膜破裂时间检测(BUT)及中央角膜厚度测量等临床检查,分析三组不同研究对象眼表不适症状、OSDI评分、FL阳性、S I t、角膜内皮细胞密度(CD)、BUT、角膜内皮细胞变异系数(CV)、中央角膜厚度(CCT)的差异。

结果:三组患者一般资料差异无统计学意义。眼痛、眼干涩、流泪、眼疲劳、烧灼感、视力波动等6项眼表不适症状在三组间比较差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$),异物感、眼痒、眼红差异无统计学意义(均 $P > 0.05$);OSDI评分分级、FL阳性率、BUT、S I t、CD和CCT在三组间差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$);CV在三组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

结论:2型糖尿病患者具有明显的眼表不适症状;泪膜稳定性下降、泪液分泌量减少、角膜内皮细胞密度下降;角膜荧光素染色阳性率增加;糖尿病患者中央角膜厚度增加,且这些变化均与糖尿病视网膜病变程度有关。

关键词:2型糖尿病;视网膜病变;眼表

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2019.1.23

引用:王一鸥,段国平. 2型糖尿病患者不同视网膜病变程度下眼表及角膜病变的临床研究. *国际眼科杂志* 2019;19(1):104-106

0 引言

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是临床常见的一组慢性、全身性代谢性疾病。慢性高血糖可作用于眼、肾、神经

系统及心血管系统等多种靶器官,可导致人体多组织器官的慢性损害^[1]。临床上糖尿病可导致眼部多种并发症,多见于糖尿病视网膜病变、糖尿病性白内障等。随着研究的不断深入,糖尿病性眼表及角膜病变也引起临床眼科医生和糖尿病患者的关注。较早的研究表明糖尿病所导致的眼表及角膜病变临床上多见于泪液质与量以及泪液动力学的异常,降低泪膜稳定性,结膜鳞状上皮细胞化生、杯状细胞比例减少,降低角膜知觉的敏感性,此外,还有中央角膜厚度变化以及角膜内皮细胞形态、密度和功能等方面的改变引起的角膜上皮损伤^[2]。本研究主要对不同糖尿病视网膜病变程度进行分组,通过干眼问卷调查、眼表及角膜的相关临床检查,分析三组眼表及角膜状态之间的差异,评估糖尿病对眼表及角膜的损害,并探讨糖尿病性眼表及角膜病变与糖尿病视网膜病变程度之间的关系。为临床糖尿病性眼表及角膜病变的治疗提供有价值的线索。

1 对象和方法

1.1 对象 收集 2017-01-01/12-31 湖南省人民医院眼科就诊的糖尿病患者。本次研究共选入研究对象 123 例 246 眼,男 48 例,女 75 例。所有研究对象行散瞳后眼底检查、眼底荧光血管造影,根据视网膜病变程度分为无糖尿病视网膜病变组(non-diabetic retinopathy group, NDR)46 例 92 眼,男 20 例,女 26 例,平均年龄 67.23±5.24 岁;非增殖性糖尿病视网膜病变组(non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR)50 例 100 眼,男 21 例,女 29 例,平均年龄 65.71±5.72 岁;增殖性糖尿病视网膜病变组(proliferative diabetic retinopathy, PDR)27 例 54 眼,男 7 例,女 20 例,平均年龄 66.18±5.64 岁。入选标准:2 型糖尿病患者。排除标准:眼部激光和手术史、眼部外伤史,既往配戴角膜接触镜者、眼部炎症、青光眼、翼状息肉等眼部疾病患者,晶状体或玻璃体混浊影响眼底检查的患者,全身免疫性疾病患者。本研究经医院伦理委员会批准和研究对象本人同意。三组患者年龄($F=2.236, P=0.11$),性别($\chi^2=2.52, P=0.28$)差异均无统计学意义。

1.2 方法 采用干眼问卷调查表了解研究对象眼疲劳、眼痒、眼干涩、异物感、眼红、流泪、眼痛、烧灼感、视力波动等 9 项眼表症状的情况、使用眼表疾病指数量表 OSDI 评估所有研究对象的眼表状况。对所有研究对象采用 Oculus Keratograph-5M typ700 眼表分析仪进行泪膜破裂时间(tear break-up time, BUT)检查、角膜荧光素染色(fluorescence staining of cornea, FL),采用 TOPCON SP3000P 角膜内皮细胞分析仪进行角膜内皮细胞密度(corneal endothelial cell density, CD)、角膜内皮细胞变异系数(coefficient of variation, CV)检测以及行泪液分泌试验(Schirmer I test, S I t)。所有检查均由同一眼科专业技术人员独立完成。BUT 分级标准:≤5s 为干眼,5~10s 为泪膜稳定性下降,>10s 为正常。S I t 分级标准:≤5mm/5min 为干眼,5~10mm/5min 为泪膜稳定性下降,>10mm/5min 为正常。OSDI 分级标准:0~12 分为正常,13~32 分为轻中度干眼状态,33~100 分为重度干眼状态。

统计学分析:使用 SPSS 19.0 对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ (正态分布)或中位数/四分位数间距(非正态分布)进行描述,计数资料用频数、构成比进行描述;采用方差分析比较三组 BUT、S I t、CD、CCT 检查结果的

差异;采用 Kruskal-Wallis H 比较三组 BUT 分级、S I t 分级之间的差异;采用卡方检验比较三组患者的眼表不适症状、OSDI 评分分级、FL 阳性率、CV 的差异。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者眼表不适症状及 OSDI 评分分级比较 以眼为研究单位,共有 246 眼,经方差分析,结果显示眼痛、眼干涩、流泪、眼疲劳、烧灼感、视力波动在三组中差异有统计学意义($P<0.05$),而异物感、眼痒、眼红在三组中差异无统计学意义($P>0.05$)。OSDI 评分分级在三组中差异有统计学意义($P<0.01$)。正常眼表状态随视网膜病变程度的加深比例逐渐降低,重度干眼状态随视网膜病变程度的加深比例逐渐升高,见表 1。

2.2 三组患者 BUT、S I t、FL 阳性比较 三组患者 BUT 和 S I t 分级差异均有统计学意义($P<0.01$),三组 S I t 和 S I t 分级差异均有统计学意义($P<0.01$),且 S I t 变化与 BUT 相同,在组间呈下降趋势。FL 阳性率在三组比较差异有统计学意义($P<0.01$),在组间呈上升趋势。见表 2。

2.3 三组患者角膜状态比较 三组患者 CD 比较差异有统计学意义($P<0.01$)。而三组 CV 比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。三组 CCT 比较差异有统计学意义($P<0.01$),见表 3。

3 讨论

糖尿病是以静脉血糖升高为主的代谢性疾病,主要因胰岛素分泌缺陷,从而引起胰岛素抵抗作用^[3]。糖尿病可导致眼部多种并发症。在眼表疾病的诊断及治疗中,患者的眼部主观感受具有非常重要的临床意义^[4]。本研究采用干眼问卷调查表,了解糖尿病患者眼干涩等眼表症状。结果显示三组患者不同程度出现眼表不适症状,且眼痛、眼干涩、流泪、眼疲劳、烧灼感、视力波动、异物感在三组中差异有统计学意义,该结果与 Beckman^[5]的研究结果一致。OSDI 评分分级不仅能区分正常眼表状态及干眼状态,还能对干眼程度进行分级^[6]。本研究 OSDI 评分分级结果显示,视网膜病变程度越高,眼表不适状态越明显。糖尿病患者泪液中的血糖较正常患者浓度有所升高,眼表更容易感染炎症;过多的葡萄糖能激活多元醇通路,使组织细胞氧化应激反应作用加强;此外 AGEs 的堆积,不仅破坏了泪腺的结构,还损伤结膜杯状细胞,减少泪液分泌量,破坏泪膜稳定,从而导致干眼等眼表症状的发生^[7]。

正常的眼表覆盖一层结膜,具有营养角结膜、保持角结膜润滑以及防止角膜角化等生物学特性^[8]。S I t 可用来评估泪液分泌量;BUT 是泪膜的稳定性的常用指标之一^[9]。本研究对所有研究对象进行了 S I t 和 BUT 检查,三组差异有统计学意义。较早的研究表明,糖尿病可损伤角膜神经,降低角膜敏感性,减少泪液分泌量^[10]。此外,角膜触觉阈值增加可引起反应性瞬目减少,进而导致泪膜蒸发速度增加^[10]。糖尿病患者的结膜因神经营养作用减少,引起上皮细胞鳞状化生和结膜杯状细胞减少,进而导致 MUC1 分泌量下降^[11]。本研究还发现 FL 阳性率差异有统计学意义,且随着视网膜病变程度的加深而增加,FL 阳性提示角膜上皮缺损。

正常角膜内皮由单层六角形细胞构成,主要通过钠钾泵维持角膜相对恒定的状态^[10]。本研究中 NDR 组 CD 密

表1 三组患者眼表不适症状和OSDI评分比较

分组	眼数	眼痛	眼干涩	流泪	眼疲劳	烧灼感	视力波动	异物感	眼痒	眼红	OSDI评分分级		
											正常眼表	轻中度干眼	重度干眼
NDR	92	33(35.9)	43(46.7)	34(37.0)	34(37.0)	22(23.9)	51(55.4)	48(52.2)	44(47.8)	46(50.0)	39(42.4)	29(31.5)	24(26.1)
NPDR	100	33(33.0)	74(74.0)	64(64.0)	72(72.0)	46(46.0)	64(64.0)	51(51.0)	46(46.0)	44(44.0)	10(10.0)	51(51.0)	39(39.0)
PDR	54	41(75.9)	45(83.3)	41(75.9)	35(64.9)	28(51.9)	22(40.1)	35(64.9)	30(55.6)	26(48.1)	4(7.4)	13(24.1)	37(68.5)
统计量		29.77	24.40	24.88	25.64	14.61	7.69	3.01	1.34	0.53		95.70	
P		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.021	0.222	0.513	0.769		<0.01	

表2 三组患者BUT、SIt、FL阳性比较

分组	眼数	BUT($\bar{x}\pm s, s$)	BUT分级(眼,%)			S I t ($\bar{x}\pm s, mm/5min$)	S I t分级(眼,%)			FL阳性 (眼,%)
			干眼	泪膜稳定性 下降	正常		干眼	泪膜稳定性 下降	正常	
NDR	92	8.0±0.79	17(18.5)	46(50.0)	29(31.5)	7.9±0.32	19(20.7)	54(58.6)	19(20.7)	46(50.0)
NPDR	100	6.2±0.57	23(23.0)	64(64.0)	13(13.0)	6.1±0.35	41(41.0)	51(51.0)	8(8.0)	70(70.0)
PDR	54	5.1±0.93	24(44.4)	28(51.9)	2(3.7)	4.0±0.40	28(51.9)	26(48.1)	0(0)	45(83.3)
统计量		286.20		35.02		2132.01		35.48		19.72
P		<0.01		<0.01		<0.01		<0.01		<0.01

表3 三组患者角膜状态比较

分组	眼数	CD(个/mm ²)	CV(%)	CCT(μm)
NDR	92	2700±57	40.7±7.23	527±23
NPDR	100	2542±43	39.5±8.23	550±25
PDR	54	2438±55	40.1±6.47	558±27
统计量		486.2	0.613	33.18
P		<0.01	0.542	<0.01

度为2700±57个/mm²,高于NPDR组和PDR组。三组CV比例差异无统计学意义。角膜厚度主要取决于角膜基质层的厚度,因此中央角膜厚度的变化可间接反映角膜内皮细胞的功能^[12]。本研究中CCT随视网膜病变程度的加深而升高。糖尿病患者血管和房水中葡萄糖含量高,降低Na⁺-K⁺-ATP酶的活性,导致角膜上皮和角膜基质层的水肿,从而改变细胞学的形态。此外血管和房水中葡萄糖的异常代谢产生大量的代谢产物,这些代谢产物也可以直接损伤角膜内皮^[13]。

本研究结果表明糖尿病患者具有明显的眼表不适病症,包括泪液分泌量减少、角膜荧光素染色阳性率增加、泪膜稳定性下降、角膜内皮细胞密度下降、中央角膜厚度增加,且这些变化均与糖尿病视网膜病变程度有关。

参考文献

1 Shi Z. Prevalence of diabetes among men and women in China. *N Engl J Med* 2010;362(25):1090-1101

2 李楨,郎平,吴昌凡,等.糖尿病视网膜病的免疫机制研究进展.临床眼科杂志 2014;22(6):567-570

3 Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;138:271-281

4 宿梦苍,郝晓琳,张仲臣.干眼症眼表损害炎症机制.国际眼科杂志 2015;15(5):821-824

5 Beckman KA. Characterization of Dry Eye Disease in Diabetic Patients Versus Nondiabetic Patients. *Cornea* 2014;33(8):851-854

6 侯金佟,黄荣,罗丽华.干眼症患者眼部症状与睑板腺功能的相关性分析.临床和实验医学杂志 2012;11(22):1797-1798

7 沈乎醒,高卫萍.2型糖尿病发生干眼的相关因素分析.国际眼科杂志 2018;18(1):126-129

8 蓝倩倩,满平仪,曾思明.泪膜稳定性检测方法的研究概况.中国临床新医学 2016;9(2):175-178

9 王俞方,夏世刚,罗洁,等.长期配戴硬性角膜接触镜对泪膜稳定性的影响.中南医学科学杂志 2015;43(1):63-66,69

10 Asghar O, Petropoulos IN, Alam U, et al. Corneal Confocal Microscopy Detects Neuropathy in Subjects With Impaired Glucose Tolerance. *Diabetes Care* 2014;37(9):2643-2646

11 Ghosh S, Ghosh S, Azharuddin M, et al. Change in tear protein profile in diabetic retinopathy with duration of diabetes. *Diabetes Metab Syndr* 2014;8(4):233-235

12 Luty GA. Effects of diabetes on the eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(14):81-87

13 Zagon IS, Sassani JW, Immonen JA, et al. Ocular surface abnormalities related to type 2 diabetes are reversed by the opioid antagonist naltrexone. *Clin Exp Ophthalmol* 2014;42(2):159-168