

DOI:10.16781/j.0258-879x.2020.01.0081

• 综述 •

2型糖尿病患者眼表改变的研究进展

蔡茂欢, 冉文婧*

重庆市第六人民医院眼科, 重庆 400060

[摘要] 糖尿病可引发视网膜病变、视神经病变、新生血管性青光眼和代谢性白内障等多种眼部并发症, 在致盲性眼病中占有重要位置。既往对糖尿病性视网膜病变的相关研究较多, 但对糖尿病性眼表改变研究较少。糖尿病导致的眼表改变包括泪腺、睑板腺、结膜、泪膜、角膜等的改变, 如干眼、睑板腺功能障碍、角膜上皮损伤等。本文对2型糖尿病患者的眼表病变及其发病机制的研究进展进行综述, 为临床诊断和治疗提供理论依据。

[关键词] 眼表疾病; 2型糖尿病; 角膜; 泪膜

[中图分类号] R 587.26 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2020)01-0081-04

Ocular surface changes in patients with type 2 diabetes mellitus: research progress

CAI Mao-huan, RAN Wen-jing*

Department of Ophthalmology, The Sixth People's Hospital of Chongqing, Chongqing 400060, China

[Abstract] Diabetes mellitus can result in many ocular complications, such as retinopathy, optic neuropathy, neovascular glaucoma and metabolic cataract, and plays an important role in causing blindness. In addition to diabetic retinopathy, the incidence of diabetic ocular surface diseases is also increased. Diabetes can lead to changes in the ocular surface including the lacrimal glands, tarsal glands, conjunctiva, tear film and cornea, such as dry eye, meibomian gland dysfunction, and corneal epithelial damage. This article reviews the research progress of ocular surface lesions and the pathogenesis in type 2 diabetes mellitus, hoping to provide theoretical basis for its clinical diagnosis and treatment.

[Key words] ocular surface disease; type 2 diabetes mellitus; cornea; tear film

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2020, 41(1): 81-84]

全球糖尿病发病率逐年升高, 据统计目前成人糖尿病患者已达 4.249 亿^[1], 预计在 2040 年将上升到 6.42 亿, 且中国糖尿病患者人数位居全球第一, 高达 1.096 亿^[2]。糖尿病可引起多种并发症, 其中眼部并发症较为常见, 糖尿病眼部并发症在致盲眼病中占有重要位置^[3]。既往眼科医师主要关注糖尿病引起的视网膜病变、视神经病变、新生血管性青光眼和代谢性白内障等病变, 忽视了糖尿病性眼表改变。随着对糖尿病研究的加深、眼科治疗和手术的发展, 以及糖尿病患者对健康的进一步关注, 2 型糖尿病性的眼表改变也逐渐受到重视。糖尿病患者的眼表病变包括干眼、睑板腺功能障碍、结膜损伤、角膜损伤等, 了解 2 型糖尿病患者的眼表改变, 对指导临床诊断和治疗、避免糖尿病眼表损害的发生有着重要的意义。本文着重对 2 型糖尿

病引起的眼表改变及其发生机制作一综述, 为临床诊断和治疗提供理论依据。

1 糖尿病眼表细胞改变的可能机制

眼表组织包括角膜、结膜、泪膜及参与维持眼球表面健康防护体系的眼附属器。引起 2 型糖尿病患者眼表组织细胞发生改变的因素众多, 具体机制尚不清楚, 主要可能与以下几个因素有关。

1.1 蛋白质的非酶糖基化 氧化应激作用使葡萄糖转化形成糖基化终产物。糖尿病患者糖基化终产物蓄积, 激活 NF- κ B 通路, 引起 IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子增加, 并致使活性氧增加, 加速组织损伤及细胞凋亡; 糖基化终产物与泪液中的溶菌酶、乳铁蛋白等结合后, 使泪液抗菌力减弱; 糖基化终产物还可以使内源性一氧化氮失活, 减弱血管内皮的

[收稿日期] 2019-05-09 [接受日期] 2019-10-10

[作者简介] 蔡茂欢, 硕士, 住院医师. E-mail: 785975933@qq.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 023-61929158, E-mail: restarte@sina.com

舒张功能,引起血管损伤,致使2型糖尿病患者眼部感染的发生率上升^[4]。

1.2 醛糖还原酶通路 葡萄糖在醛糖还原酶的作用下在细胞内转化为山梨醇,山梨醇不能通过细胞膜排出,导致细胞内山梨醇的浓度明显升高;糖尿病患者体内山梨醇堆积,细胞内渗透压增高,引起细胞水肿甚至破裂;山梨醇还可使细胞摄取磷酸肌醇受到抑制,降低细胞内钠钾泵活性,损害细胞的抗氧化能力;醛糖还原酶还可使血管内皮合成一氧化氮减少,介导组胺、5-羟色胺等多种血管活性物质发挥血管扩张作用,损伤血管内皮^[5]。

1.3 钠钾泵活性的降低 过量的葡萄糖会激活蛋白激酶C,从而导致前列腺素、氧自由基等生成增加,前列环素产生减少,钠钾泵活性降低,使细胞功能受到损伤。高浓度的葡萄糖与肌醇发生竞争性抑制,使细胞内肌醇含量降低,减弱磷酸肌醇的代谢,降低钠钾泵活性。当钠钾泵活性降低时,细胞内钠离子浓度升高,一方面可引起细胞肿胀,另一方面还可影响细胞膜的跨膜运动、减缓细胞的信号转导^[6],损伤细胞的结构与功能。

2 糖尿病对眼附属器的影响

2.1 泪腺的改变 泪腺是反射性分泌腺,主要作用是反射性分泌泪液,冲洗和稀释刺激物。动物实验发现糖尿病大鼠的泪腺体积缩小,质量减少,泪腺中糖基化终产物及其受体、NF- κ B表达增加,提示泪腺受损^[5]。2型糖尿病患者角膜周围神经发生病变,角膜知觉减退,流泪反射的传入受阻,导致反射性泪液分泌减少^[7]。

2.2 睑板腺的改变 睑板腺分泌的睑脂形成泪膜的脂质层,一方面可以维持泪膜的稳定,另一方面可以防止泪液过度蒸发。2型糖尿病患者睑板腺缺失严重,腺泡密度降低、腺泡增大、形状改变,导致病理性的睑脂淤积,睑脂分泌明显减少,使泪膜脂质层变薄,泪液蒸发过快^[8-9]。此外,2型糖尿病患者的睑板腺开口处脂质栓子明显增多,易反复发作睑缘炎及睑腺炎,导致睑缘过度角化、睑缘肥厚、眼睑轻度外翻等异常,致使睑脂排出进一步受阻^[8]。

3 糖尿病对结膜的影响

正常结膜组织由多种细胞组成,不角化的鳞状上皮细胞和单细胞黏液腺结膜杯状细胞为其重要组成部分,其中杯状细胞分泌的黏蛋白参与

构成泪膜^[10]。黏蛋白能使眼球的亲水性增加,降低泪液表面张力,使泪膜的稳定性增加。2型糖尿病患者分泌黏蛋白的结膜上皮细胞和杯状细胞的数量明显降低,导致黏蛋白分泌显著减少,泪膜稳定性明显下降^[11]。糖尿病患者泪膜功能紊乱,导致结膜表面营养损失、结膜受损,结膜鳞状上皮化生,再次引起泪膜质的异常,异常泪膜又会加重结膜鳞状上皮化生,进一步减少结膜杯状细胞,从而造成恶性循环^[11],损伤眼表。

4 糖尿病对泪膜的影响

4.1 泪液分泌减少、渗透压升高 泪膜是泪液在结膜囊均匀分布而形成的一层液体薄膜,是眼表的重要组成部分。2型糖尿病患者泪液分泌减少,一方面是由于糖尿病患者微血管病变的发生,导致泪腺微血管系统损伤,泪腺功能障碍、泪液分泌减少;另一方面,糖尿病患者角膜知觉减退,对外界刺激的反应能力减弱,瞬目次数减少,对泪腺的刺激减弱,导致反射性泪液分泌减少,同时瞬目减少使泪液蒸发加快、泪液量减少^[7]。此外,2型糖尿病患者结膜细胞分泌了大量炎性因子,可抑制刺激泪液分泌的信号,进一步减少泪液的分泌^[12]。

泪液渗透压是诊断干眼的一个重要指标,其正常值为296~308 mmol/L,泪液渗透压升高在干眼早期即可出现,比泪膜破裂时间、泪液分泌试验等更为敏感^[13-14]。2型糖尿病患者的泪液渗透压升高与基础泪液分泌减少^[12]和泪液蒸发增多^[7]有关。在糖尿病患者泪液中乳铁蛋白和溶菌酶显著减少,加之泪液渗透压升高,可导致细胞发生水肿甚至破裂^[14]。同时,糖尿病患者泪液中IL-1 β 和TNF- α 浓度增加,最终导致副泪腺受损,功能减退,进一步使泪液分泌量减少,如此恶性循环,致使2型糖尿病患者易发生干眼症^[5]。

4.2 泪膜稳定性下降 泪膜依靠眼睑、睑板腺、泪腺、角膜、结膜及神经构成的健康完整的泪腺功能单位维持稳定。泪膜稳定性可通过泪膜破裂时间、泪膜均匀程度等检查方法进行评估。研究表明,泪膜破裂时间与血糖呈负相关,并与血糖控制情况、糖尿病病程、糖尿病视网膜病变严重程度等密切相关^[15]。高浓度的葡萄糖代谢后形成可介导眼表免疫炎症反应的多种物质,如糖基化终产物、NF- κ B等,长期存在的免疫炎症反应可使泪膜稳定性明显下降^[12]。糖尿病患者血浆中雄激素水平较

正常人群明显降低, 动物实验发现睑板腺中存在雄激素受体, 雄激素可以介导并调控睑板腺合成和分泌脂质^[16]; 同时雌激素也能调节脂质的合成及分泌, 进而影响眼表的改变^[17]。有研究者在2型糖尿病患者的角膜地形图检查中发现, 对称性蝴蝶结图形减少, 而不规则图形明显增加, 表明2型糖尿病患者泪膜稳定性降低^[18]。糖尿病患者泪膜稳定性降低可能与以下因素有关: 一方面, 糖尿病患者因结膜鳞状上皮化生、结膜杯状细胞数目减少及睑板腺功能障碍, 使黏蛋白和脂质分泌减少, 导致泪膜稳定性下降^[11]; 另一方面, 高血糖可导致周围神经病变, 引起角膜神经无法正常营养角膜, 角膜知觉减退, 易发生角膜上皮损伤, 进一步破坏泪膜的稳定性^[7]。

5 糖尿病对角膜的影响

5.1 角膜上皮损伤 研究发现2型糖尿病患者角膜上皮基底细胞数量减少、胶原大分子减少, 角膜上皮的黏附能力降低, 角膜缘干细胞减少, 导致上皮易脱落^[19]。角膜上皮细胞出现糖原颗粒积聚、细胞间隙变大、细胞变性、基底膜增厚、局部不连续, 基底膜屏障作用被破坏, 可使角膜上皮受损、细胞修复减缓、再生能力受损, 明显影响角膜的抗感染能力, 引起角膜发生炎症^[19]。高血糖的异常代谢使角膜上皮基质金属蛋白酶转录增加, 转化生长因子 β 3 (transforming growth factor β 3, TGF- β 3) 等因子减少, 干扰细胞的正常代谢^[20]。周围神经病变可减弱三叉神经对角膜的营养作用, 导致乙酰化 p53 降低, 影响角膜的正常代谢, 角膜损伤后, 转化生长因子 β 、胰岛素样生长因子1、磷酸化 STAT3 等表达下调, 基质金属蛋白酶活性增加, 导致角膜抗损伤能力及损伤后修复能力下降^[21]。总之, 高血糖代谢使糖基化终产物堆积, 导致血浆蛋白与巨噬细胞、角膜内皮细胞及系膜细胞异常结合, 使活性氧产生增加, 促使细胞凋亡, 损伤角膜上皮; 而角膜上皮受损又可使泪膜稳定性进一步下降, 造成恶性循环。

5.2 角膜内皮改变 正常的角膜内皮细胞对角膜维持恒定脱水状态、保持角膜的透明性有重要的作用, 主要归功于细胞 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶和细胞间紧密连接形成的屏障。研究显示, 2型糖尿病患者角膜内皮细胞发生改变, 主要表现为细胞密度下降、变异系数增加、正六角形细胞减少^[22]。持续的高血糖代谢产

生大量山梨醇等代谢产物, 以及乳酸、氧自由基等毒性产物, 不仅能直接损伤角膜内皮细胞, 还能使细胞形成高渗状态, 导致细胞水肿。而高血糖会降低角膜内皮细胞内 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶的活性, 使角膜难以维持脱水状态, 从而导致角膜厚度增加、角膜水肿。角膜内皮细胞的数量及形态结构的变化使2型糖尿病患者的角膜内皮抵抗损伤及损伤后代偿修复能力减弱, 易受到外界刺激或手术损伤, 出现角膜内皮细胞脱离、损伤, 甚至失代偿。临床上多采用眼底激光光凝、药物注射及手术等易损害角膜内皮的方式治疗糖尿病视网膜病变^[23], 这也可能是导致角膜损伤的一个重要原因。同时研究显示, 2型糖尿病患者较非糖尿病患者行白内障超声乳化摘除手术后, 更易出现内皮细胞数量减少、正六边形细胞含量降低, 中央角膜厚度增加, 细胞变异系数增高^[24-25]。糖尿病性白内障患者超声乳化术后角膜水肿主要与超声乳化的能量强度及时间、灌注液、人工晶体、黏弹剂、切口位置及大小等相关^[26]。因此在进行眼部手术及激光等治疗时要注意保护角膜内皮。

5.3 角膜知觉减退 角膜富含感觉神经, 而血糖升高会引起角膜周围神经病变, 主要表现为角膜知觉减退及营养作用减弱。糖尿病患者角膜神经出现纤维密度降低, 长度变短, 分支减少、变细及扭曲, 细胞器结构肿胀^[27]。研究发现2型糖尿病患者在接受激光及内眼手术等治疗后角膜周围神经出现缺失^[28]。2型糖尿病患者泪液分泌减少、成分改变、泪膜质量下降, 容易导致角膜上皮功能异常、完整性受损, 会进一步导致角膜知觉减退^[7]。而糖尿病患者周围神经病变引起角膜神经异常, 泪膜和眼表微生物群的变化是引起眼表变化的主要机制, 这些变化增加了角膜糜烂和感染的易感性, 会导致角膜营养受限, 延缓角膜损伤后的修复过程^[29]。

6 展望

随着糖尿病发病率的上升及人们对健康的重视, 2型糖尿病患者的眼表改变逐渐受到关注。临床医师除了关注糖尿病眼底病变外, 还应加强对眼表病变的检查。在进行眼科操作或手术时, 应充分完善眼表的相关检查, 避免出现眼表病变。2型糖尿病患者眼表改变的发病机制众多且复杂, 它们是相互联系、相互作用的。希望不久的将来我们可以从发病机制层面对糖尿病眼表病变进行阻断, 避免糖尿病性眼表疾病的发生。

[参考文献]

- [1] International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas [EB/OL]. 8th ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2017[2018-11-07]. <http://diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html>.
- [2] NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants[J]. *Lancet*, 2016, 387: 1513-1530.
- [3] 李筱荣,刘巨平. 重视糖尿病眼部并发症的诊断和治疗[J]. *中华实验眼科杂志*, 2017, 35: 577-579.
- [4] ALVES M, CALEGARI V C, CUNHA D A, SAAD M J, VELLOSO L A, ROCHA E M. Increased expression of advanced glycation end-products and their receptor, and activation of nuclear factor kappa-B in lacrimal glands of diabetic rats[J]. *Diabetologia*, 2005, 48: 2675-2681.
- [5] 潘晓辉,徐国兴,朱学军. 醛糖还原酶与糖尿病性角膜病变关系的研究进展[J]. *眼科研究*, 2006, 24: 665-668.
- [6] LARKINS R G, DUNLOP M E, JOHNSON E I. Norman MacAlister Gregg lecture. The pathogenesis of diabetic retinopathy[J]. *Aust N Z J Ophthalmol*, 1996, 24: 97-104.
- [7] 徐凯蒙,李一壮. 2型糖尿病患者角膜知觉减退的研究进展[J]. *国际眼科杂志*, 2013, 13: 1137-1141.
- [8] YU T, SHI W Y, SONG A P, GAO Y, DANG G F, DING G. Changes of meibomian glands in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Int J Ophthalmol*, 2016, 9: 1740-1744.
- [9] YU T, HAN X G, GAO Y, SONG A P, DANG G F. Morphological and cytological changes of meibomian glands in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Int J Ophthalmol*, 2019, 12: 1415-1419.
- [10] MCCAULEY H A, GUASCH G. Three cheers for the goblet cell: maintaining homeostasis in mucosal epithelia[J]. *Trends Mol Med*, 2015, 21: 492-503.
- [11] 江莉萍,张志勇. 糖尿病对眼结膜的影响[J]. *护理学杂志*, 2003, 18: 29.
- [12] NAJAFI L, MALEK M, VALOJERDI A E, AGHILI R, KHAMSEH M E, FALLAH A E, et al. Dry eye and its correlation to diabetes microvascular complications in people with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Diabetes Complications*, 2013, 27: 459-462.
- [13] FUERST N, LANGELIER N, MASSARO-GIORDANO M, PISTILLI M, STASI K, BURNS C, et al. Tear osmolarity and dry eye symptoms in diabetics[J]. *Clin Ophthalmol*, 2014, 8: 507-515.
- [14] ALVES MDE C, CARVALHEIRA J B, MÓDULO C M, ROCHA E M. Tear film and ocular surface changes in diabetes mellitus[J]. *Arq Bras Oftalmol*, 2008, 71(6 Suppl): 96-103.
- [15] 周玉梅,王应利,靳扬扬,李猷娜,王振,刘玉平. 2型糖尿病患者干眼的临床特征与糖尿病病情相关分析[J]. *国际眼科杂志*, 2017, 17: 1590-1592.
- [16] SULLIVAN D A, SULLIVAN B D, EVANS J E, SCHIRRA F, YAMAGAMI H, LIU M, et al. Androgen deficiency, Meibomian gland dysfunction, and evaporative dry eye[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2002, 966: 211-222.
- [17] MANTELLI F, MORETTI C, MACCHI I, MASSARO-GIORDANO G, COZZUPOLI G M, LAMBIASE A, et al. Effects of sex hormones on ocular surface epithelia: lessons learned from polycystic ovary syndrome[J]. *J Cell Physiol*, 2016, 231: 971-975.
- [18] 哈文静,邹文青,徐惠芳,顾青,李静. 糖尿病患者的眼表面不规则指数[J]. *国际眼科杂志*, 2010, 10: 1704-1706.
- [19] MISRA S L, BRAATVEDT G D, PATEL D V. Impact of diabetes mellitus on the ocular surface: a review[J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2016, 44: 278-288.
- [20] BETTAHI I, SUN H, GAO N, WANG F, MI X, CHEN W, et al. Genome-wide transcriptional analysis of differentially expressed genes in diabetic, healing corneal epithelial cells: hyperglycemia-suppressed TGFβ3 expression contributes to the delay of epithelial wound healing in diabetic corneas[J]. *Diabetes*, 2014, 63: 715-727.
- [21] ZHOU Q, CHEN P, DI G, ZHANG Y, WANG Y, QI X, et al. Ciliary neurotrophic factor promotes the activation of corneal epithelial stem/progenitor cells and accelerates corneal epithelial wound healing[J]. *Stem Cells*, 2015, 33: 1566-1576.
- [22] STORR-PAULSEN A, SINGH A, JEPPESEN H, NORREGAARD J C, THULESEN J. Corneal endothelial morphology and central thickness in patients with type II diabetes mellitus[J]. *Acta Ophthalmol*, 2014, 92: 158-160.
- [23] YANG X, XU J, WANG R, MEI Y, LEI H, LIU J, et al. A randomized controlled trial of conbercept pretreatment before vitrectomy in proliferative diabetic retinopathy[J/OL]. *J Ophthalmol*, 2016, 2016: 2473234. doi: 10.1155/2016/2473234.
- [24] 陈奇,李敏. 超声乳化术对伴有糖尿病的白内障患者角膜内皮的影响[J]. *国际眼科杂志*, 2018, 18: 1786-1791.
- [25] TANG Y, CHEN X, ZHANG X, TANG Q, LIU S, YAO K. Clinical evaluation of corneal changes after phacoemulsification in diabetic and non-diabetic cataract patients, a systematic review and meta-analysis[J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7: 14128. doi: 10.1038/s41598-017-14656-7.
- [26] 于琼,王剑锋. 糖尿病性白内障患者超声乳化术后角膜水肿相关因素[J]. *国际眼科杂志*, 2018, 18: 252-254.
- [27] 刘小伟,庞国祥,王铮. 糖尿病患者角膜知觉测定和共焦显微镜观察[J]. *中华眼科杂志*, 2005, 41: 920-923.
- [28] BOUHERAOUA N, HRARAT L, PARSA C F, AKESBI J, SANDALI O, GOEMAERE I, et al. Decreased corneal sensation and subbasal nerve density, and thinned corneal epithelium as a result of 360-degree laser retinopexy[J]. *Ophthalmology*, 2015, 122: 2095-2102.
- [29] MARKOULLI M, FLANAGAN J, TUMMANAPALLI S S, WU J, WILLCOX M. The impact of diabetes on corneal nerve morphology and ocular surface integrity[J]. *Ocul Surf*, 2018, 16: 45-57.