

2 型糖尿病患者干眼与糖尿病视网膜病变的相关分析

喻建锋, 宋愈, 朱妍, 李俊杰

基金项目:江苏省南通市青年科研基金(No. WQ2014006)
作者单位:(226001)中国江苏省南通市第一人民医院眼科
作者简介:喻建锋,毕业于南通大学,硕士,主治医师,研究方向:玻璃体视网膜疾病的诊治。
通讯作者:宋愈,毕业于南通医学院,主任医师,研究方向:玻璃体视网膜疾病的诊治. ntyujianfeng@163.com
收稿日期:2016-02-22 **修回日期:**2016-05-05

Analysis of correlation between dry eye and diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients

Jian-Feng Yu, Yu Song, Yan Zhu, Jun-Jie Li

Foundation item:Youth Research Foundation of Nantong in Jiangsu Province (No. WQ2014006)

Department of Ophthalmology, the First People's Hospital in Nantong, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Yu Song. Department of Ophthalmology, the First People's Hospital in Nantong, Nantong 226001, Jiangsu Province, China. ntyujianfeng@163.com

Received:2016-02-22 Accepted:2016-05-05

Abstract

• **AIM:**To investigate the correlation between dry eye and different degrees of diabetic retinopathy (DR) in type 2 diabetic patients.

• **METHODS:** In the cross-sectional study, 340 patients (340 eyes) with type 2 diabetes were enrolled. Tear film function tests including tear meniscus height, tear film breakup time (BUT), fluorescein staining, Schirmer I test were performed followed by surveying questionnaires about dry eye. Retinal status was evaluated by retinal color photography and indirect ophthalmoscopy exam with dilated pupils to evaluate DR and whether accompanied by macular edema.

• **RESULTS:** The prevalence of dry eye was 49.41%. The mean duration of diabetes in patients with dry eye was $11.15 \pm 7.07a$, while $6.92 \pm 5.45a$ without dry eye ($P < 0.01$). Dry eye had the positive correlation to the development of DR. The incidence of dry eye in people with mild nonproliferative diabetic retinopathy (NPDR), moderate NPDR, severe NPDR and proliferative diabetic retinopathy (PDR) was 1.097 times, 1.724 times, 2.86 times and 5.43 times respectively, compared with people without DR. The occurrence of dry eye in people with macular edema increased by 3.697 times compared with people without macular edema.

• **CONCLUSION:** Dry eye was more prevalent in people with type 2 diabetes. The incidence of dry eye increased

gradually with the occurrence and development of diabetic retinopathy.

• **KEYWORDS:** dry eye; type 2 diabetes; diabetic retinopathy

Citation: Yu JF, Song Y, Zhu Y, *et al*. Analysis of correlation between dry eye and diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2016;16(6):1187-1189

摘要

目的:调查 2 型糖尿病患者干眼与不同程度糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)及黄斑水肿之间的关系。

方法:采用横断面研究。选取 340 例 2 型糖尿病患者,收集临床资料,分别检测泪河高度、泪液分泌试验(Schirmer I test)、泪膜破裂时间(break-up time, BUT)、角膜荧光素染色。所有患者散瞳检查视网膜,评估 DR 程度及有无临床意义的黄斑水肿。

结果:所有患者中,干眼患病率为 49.41%。干眼患者的糖尿病病程为 $11.15 \pm 7.07a$,无干眼患者的病程为 $6.92 \pm 5.45a$,两者之间的差异具有显著统计学意义($P < 0.01$)。干眼与 DR 各分期具有明显关系,轻度非增殖性糖尿病视网膜病变(nonproliferative diabetic retinopathy, NPDR)、中度 NPDR、重度 NPDR 和增殖性糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)患者相对于无 DR 患者的干眼发生可能性分别为 1.097 倍、1.724 倍、2.86 倍和 5.43 倍。黄斑水肿患者较无黄斑水肿患者的干眼发生可能性增加到 3.697 倍。

结论:2 型糖尿病患者常常伴发干眼。随着 DR 的发生及进展,罹患干眼的机会逐步增加。

关键词:干眼;2 型糖尿病;糖尿病视网膜病变

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2016.6.51

引用:喻建锋,宋愈,朱妍,等.2 型糖尿病患者干眼与糖尿病视网膜病变的相关分析.国际眼科杂志 2016;16(6):1187-1189

0 引言

2 型糖尿病是一种以高血糖为特征的常见病。中国成年人的糖尿病患病率已经达到 11.6%,而且还在逐年增加^[1]。随着 2 型糖尿病病程时间延长,常常导致多种眼部并发症,如糖尿病性白内障、葡萄膜炎、角膜病变、糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)、视神经病变。其中,DR 是导致视功能受损的重要原因,是微循环障碍的眼底表现。干眼是眼科常见的多发病,影响着患者的视功能与生活质量。文献报道,世界范围内干眼患病率大约在 7%~33%^[2]。Manaviat 等^[3]发现,54.3%的 2 型糖尿病患者存在干眼症状,明显高于正常人,推测干眼可能也与微循环障碍及周围神经病变有关联,与 DR 具有一定相关性。本文探讨了 2 型糖尿病患者干眼与 DR 各分期及黄斑水肿的关系。

表1 所有患者泪河高度和 BUT 与 S I t 测定结果

糖尿病分型	眼数	泪河高度(mm)	BUT(s)	S I t(mm/5min)	$\bar{x} \pm s$
无 DR	172	0.25±0.09	9.30±6.24	8.52±4.40	
轻度 NPDR	42	0.23±0.75	8.70±1.80	6.21±2.40	
中度 NPDR	38	0.23±0.07	5.87±2.07	5.68±2.17	
重度 NPDR	48	0.23±0.08	5.04±2.37	5.04±2.37	
PDR	40	0.20±0.09	4.05±1.82	4.50±0.57	

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2014-06/2015-12 在我院眼科就诊的 2 型糖尿病患者 340 例,每例随机选取 1 眼,共 340 眼。收集所有患者的临床资料,包括性别、年龄、病程、控制血糖用药情况、糖尿病家族史及其他疾病史。病例排除标准:吸烟、配戴角膜接触镜、准分子角膜屈光手术、内眼手术、外伤、结膜炎、角膜炎、青光眼、Sjögren's 综合征、类风湿性关节炎、口服药物(如抗组胺药、口服避孕药)、局部使用滴眼液、维生素缺乏、怀孕。

1.2 方法

1.2.1 干眼的诊断与检测指标 干眼诊断标准:符合下列条件之一诊断为干眼:(1)干眼症状阳性和 BUT ≤ 5s 或 Schirmer I 试验 ≤ 5mm/5min;(2)干眼症状阳性和 5s < BUT ≤ 10s 或 5mm/5min < Schirmer I 试验 ≤ 10mm/5min 时,同时有角膜荧光素染色阳性。

1.2.1.1 症状询问 询问患者有无干眼常见症状:干燥感、异物感、烧灼感、疲劳感、不适感、视力波动等。采用中华医学会干眼临床诊疗专家共识(2013 年)干眼症状判定标准^[4],一项或多项每周出现或持续存在,即为干眼症状阳性。

1.2.1.2 泪河高度测定 使用眼表综合分析仪测量泪河宽度。

1.2.1.3 泪膜破裂时间 将无菌生理盐水润湿的荧光素试纸条一端,轻触下睑结膜囊,嘱患者瞬目数次,用钴蓝光在裂隙灯显微镜下观察泪膜破裂时间(break-up time, BUT)。自最后 1 次瞬目后自然平视睁眼至角膜出现第 1 个黑斑的时间计算,连续测量 3 次,取平均值。

1.2.1.4 角膜荧光素染色 用钴蓝光在裂隙灯显微镜下观察角膜荧光素染色情况。荧光素染色评分采用 12 分法:将角膜分为 4 个象限,每个象限为 0~3 分,无染色为 0 分,1~30 个点状着色为 1 分,>30 个点状着色但染色未融合为 2 分,3 分为出现角膜点状着色融合、丝状物及溃疡等。

1.2.1.5 泪液分泌试验 在暗室内,将标准 Schirmer 试验纸置入被测眼下结膜囊的中外 1/3 交界处,避免接触角膜,5min 后取出滤纸,测量试纸湿润长度。

1.2.2 眼底检查 复方托吡卡胺滴眼液点眼散大瞳孔,用间接眼底镜、眼底照相系统观察视网膜病变情况。采用国际 DR 临床分类标准^[5]:DR 分为非增殖性糖尿病视网膜病变(nonproliferative diabetic retinopathy, NPDR)和增殖性糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)。NPDR 包括轻度 NPDR(视网膜仅有少量微血管瘤)、中度 NPDR(视网膜微血管瘤,轻于重度 NPDR 的表现)、重度 NPDR(任一象限中有多于 20 处视网膜内出血,或在 2 个以上象限有静脉串珠样改变,或在 1 个以上象限有视网膜内微血管异常),PDR 出现视网膜新生血

管、玻璃体积血或视网膜前出血等。有临床意义的黄斑水肿需具备以下一项或一项以上^[6]:(1)距黄斑中心凹 500μm 范围内的视网膜增厚;(2)距黄斑中心凹 500μm 范围内的硬性渗出,并伴有邻近视网膜增厚;(3)视网膜增厚至少有 1 个视盘直径(PD)范围,其任何部位病变都距黄斑中心凹 1PD 范围之内。

统计学分析:采用 SPSS 20.0 对数据进行处理,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示;采用卡方检验、Logistic 回归分析比较各变量间的差异与相关性,独立样本 t 检验比较干眼患者与无干眼患者糖尿病病程之间的差异性。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 所有患者一般资料 本研究共有 2 型糖尿病患者 340 例 340 眼,其中男 168 例 168 眼,女 172 例 172 眼。所有患者平均年龄 59.74±9.24 岁,男性平均年龄 58.39±9.80 岁,女性平均年龄 61.03±8.53 岁。DR 患者共 168 眼,其中轻度 NPDR 42 眼(25.0%),中度 NPDR 38 眼(22.6%),重度 NPDR 48 眼(28.6%),PDR 40 眼(23.8%)。

2.2 所有患者干眼与 DR 的结果分析 泪河高度、Schirmer I 试验、BUT 的测量结果见表 1。所有患者中,经临床症状和检验指标对比,有 168 例 168 眼(49.4%)可明确诊断为糖尿病合并干眼,其中男 76 眼(45.2%),女 92 眼(54.8%),男性与女性的干眼患病率无统计学差异($\chi^2 = 2.314, P = 0.128$)。诊断为干眼患者的糖尿病病程为 11.15±7.07a,无干眼患者的糖尿病病程为 6.92±5.45a,两者之间的差异具有显著统计学意义($t = 6.19, P < 0.01$)。所有患者中,108 例 108 眼患者有糖尿病家族史,其中 68 眼(63.0%)诊断为干眼;232 例 232 眼无糖尿病家族史,其中 100 眼(43.1%)诊断为干眼;具有糖尿病家族史比无糖尿病家族史的 2 型糖尿病患者更易发生干眼,差异有显著统计学意义($\chi^2 = 11.628, P < 0.01$)。167 例 167 眼患者口服药物控制血糖,其中 86 眼(51.5%)诊断为干眼;157 例 157 眼患者使用胰岛素控制血糖,其中 72 眼(45.9%)诊断为干眼;口服药物与使用胰岛素控制血糖的 2 型糖尿病患者干眼患病率之间差异无统计学意义($\chi^2 = 1.029, P = 0.31$)。所有患者中,共有 168 例 168 眼患者诊断为干眼,其中 DR 有 102 眼(60.7%);172 例 172 眼患者无干眼,其中 DR 有 66 眼(38.4%);罹患干眼的 2 型糖尿病患者 DR 患病率明显高于无干眼患者,差异有显著统计学意义($\chi^2 = 16.972, P < 0.01$)。

2.3 所有患者干眼与 DR 各分期及黄斑水肿的关系 干眼与 DR 各分期具有明显关系,轻度 NPDR、中度 NPDR、重度 NPDR 和 PDR 患者相对于无 DR 患者的干眼发生可能性分别为 1.097 倍、1.724 倍、2.86 倍和 5.43 倍。随着

表2 干眼与 DR 和黄斑水肿的相关分析

因素	B	SE	Wald	P	OR(95% CI)
DR 分期			19.914	0.001	
无					1
轻度 NPDR	0.093	0.39	0.056	0.812	1.097(0.51~2.358)
中度 NPDR	0.545	0.395	1.904	0.168	1.724(0.795~3.739)
重度 NPDR	1.051	0.371	8.006	0.005	2.86(1.381~5.922)
PDR	1.692	0.453	13.927	0.000	5.43(2.233~13.204)
黄斑水肿					
无					1
有	1.307	0.26	25.277	0.000	3.697(2.221~6.154)

DR 加重,干眼越易发生。干眼患病与黄斑水肿具有明显关系,黄斑水肿患者较无黄斑水肿患者的干眼发生可能性增加到 3.697 倍,更易发生干眼(表 2)。

3 讨论

干眼是由于泪液的量、质或流体动力学异常引起的泪膜不稳定和(或)眼表损害,从而导致眼部不适症状及视功能障碍的一类疾病。干眼有许多影响因素,其中糖尿病是干眼的重要危险因素之一。高血糖可引起微循环病变及周围神经损伤、副泪腺结构与功能障碍,导致基础泪液分泌功能减退;角膜神经纤维数量减少,角膜神经敏感性降低,反射泪液分泌减少^[7];眼睑瞬目减少,泪膜稳定性降低;泪液蛋白含量增加,渗透压增高,也会影响泪膜的稳定性^[8-9]。一项流行病学调查研究发现,正常人群的干眼患病率为 9.35%,而 2 型糖尿病患者的干眼患病率为 54.3%^[3],这与我们调查的干眼患病率(49.4%)相近。但是,有些学者通过测量泪液渗透压增高来诊断干眼,发现 2 型糖尿病患者的干眼患病率仅为 27.7%,这种差异可能是干眼诊断标准不同所导致的。我们通过测量 BUT、角膜荧光染色、S I t 等指标,根据 2013 年中华医学会眼科学分会角膜病学组颁布的干眼诊断标准,对调查人群进行干眼诊断。

DR 是 2 型糖尿病患者常见且严重的并发症。病程为 3、5、10、15a 的 2 型糖尿病患者 DR 患病率分别为 8%、25%、60%、80%^[10]。随着糖尿病病程延长,DR 的患病率会逐步增高,若不予及时治疗,病情会越来越重,最终失明。有学者证实,发生 DR 的 2 型糖尿病患者较对照组泪液分泌量减少,泪膜破裂时间缩短,角膜荧光染色几率增加^[11]。研究发现,2 型糖尿病患者干眼与 DR 有关,但与缺血性视神经病变无关^[12]。本研究中,诊断为干眼的患者病程(11.15±7.07a)显著长于无干眼患者(6.92±5.45a),提示糖尿病病程是发生干眼的危险因素之一。通过激光扫描共焦显微镜检查发现,与无 DR 的 2 型糖尿病患者相比,DR 患者角膜上皮细胞层下方神经纤维数量减少、弯曲度增加,而且随着 DR 的发展,角膜神经纤维损伤会进一步加重^[13]。角膜神经纤维数量减少与功能异常是角膜敏感度下降的主要原因,而角膜敏感度下降会导致瞬目次数减少、泪膜不稳定,发生或者加重干眼。本研究结果显示,干眼与 DR 各分期具有明显关联,轻度 NPDR、中度 NPDR、重度 NPDR 和 PDR 患者相对于无 DR 患者的干眼发生可能性分别为 1.097 倍、1.724 倍、2.86 倍和 5.43 倍。因此,我们推断,发生 DR 的 2 型糖尿病患者更可能罹患干眼,而且随着 DR 的进展,干眼的患病率会越来越高。同时,黄斑水肿也是微循环障碍导致的重要病

变。本研究中,黄斑水肿患者较无黄斑水肿患者的干眼发生可能性增加到 3.697 倍。我们可以认为,发生黄斑水肿的 2 型糖尿病患者也更易发生干眼。DR、黄斑水肿虽然不是干眼的危险因素,但两者与干眼存在一定关联。发生 DR 或者黄斑水肿的 2 型糖尿病患者罹患干眼的风险明显增大,这可能与糖尿病引起的微循环障碍以及周围神经病变有关,但具体病理机制需进一步研究。

总之,2 型糖尿病患者常常伴发干眼。随着 DR 的发生及进展,罹患干眼的机会逐步增加。在临床工作中,我们应该高度重视干眼与 DR、黄斑水肿的关系,及时发现可能存在的病变,及时干预与治疗,改善患者的视功能与生活质量。

参考文献

- Xu Y, Wang L, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults. *JAMA* 2013;310(9):948-959
- Gayton JL. Etiology, prevalence, and treatment of dry eye disease. *Clin Ophthalmol* 2009;3:405-412
- 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):284-291
- 中华医学会眼科学分会角膜病学组. 干眼临床诊疗专家共识(2013 年). *中华眼科杂志* 2013;49(1):73-75
- Stitt AW, Curtis TM, Chen M, et al. The progress in understanding and treatment of diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res* 2016;51:156-186
- Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003;110(9):1677-1682
- 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
- Li B, Sheng M, Xie L, et al. Tear Proteomic Analysis of Patients with type 2 diabetes and dry eye syndrome by two-dimensional nano-liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(1):177-186
- Rahman A, Yahya K, Ahmed T, et al. Diagnostic value of tear films tests in type 2 diabetes. *J Pak Med Assoc* 2007;57(12):577-581
- Liu L, Wu J, Yue S, et al. Incidence Density and Risk Factors of Diabetic Retinopathy Within Type 2 Diabetes: A Five-Year Cohort Study in China. *Int J Environ Res Public Health* 2015;12(7):7899-7909
- Yu L, Chen X, Qin G, et al. Tear film function in type 2 diabetic patients with retinopathy. *Ophthalmologica* 2008;222(4):284-291
- Najafi L, Malek M, Valojerdi AE, et al. Dry eye and its correlation to diabetes microvascular complications in people with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2013;27(5):459-462
- De Cilla S, Ranno S, Carini E, et al. Corneal subbasal nerves changes in patients with diabetic retinopathy: an *in vivo* confocal study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(11):5155-5158