

糖尿病性视网膜病变与干眼的相关性研究

杨玲¹, 沈玺²

作者单位:¹(200020)中国上海市,上海交通大学医学院附属瑞金医院卢湾分院眼科;²(200025)中国上海市,上海交通大学医学院附属瑞金医院眼科

作者简介:杨玲,硕士,主治医师,研究方向:眼表疾病。

通讯作者:杨玲.597336906@qq.com

收稿日期:2017-09-28 修回日期:2018-03-06

Research on correlation between diabetic retinopathy and dry eye

Ling Yang¹, Xi Shen²

¹Department of Ophthalmology, Luwan Branch of Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200020, China; ²Department of Ophthalmology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

Correspondence to: Ling Yang. Department of Ophthalmology, Luwan Branch of Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200020, China. 597336906@qq.com

Received:2017-09-28 Accepted:2018-03-06

Abstract

• **AIM:** To research the correlation between dry eye and diabetic retinopathy (DR) in type 2 diabetes mellitus patients.

• **METHODS:** A total of 150 patients with type 2 diabetes mellitus collected from August 2015 to February 2017 were separated to three groups: without diabetic retinopathy (DR), with nonproliferative diabetic retinopathy (NPDR) and with proliferative diabetic retinopathy (PDR). Each group contained 50 cases (100 eyes). Another 50 dry eye patients without diabetes were as control. All patients were provided with questionnaire survey of ocular surface disease index (OSDI), Schirmer I test (S I t), break-up time (BUT) and fluorescein staining (FL), to compare the prevalence and the severity of dry eye in these groups.

• **RESULTS:** The prevalence of dry eye in type 2 diabetes mellitus patients without DR group was 44%, in type 2 diabetes mellitus patients with NPDR group was 51% and in type 2 diabetes mellitus patients with PDR group was 59%. To compare dry eye patients without DR with the control group, there were no difference in OSDI, S I t, BUT and FL ($P>0.05$). Dry eye in the patients with NPDR was more serious than in the patients without DR, there were statistical difference in OSDI, S I t, BUT and FL ($P<0.05$). Dry eye in the patients with PDR was more

serious than in the patients with NPDR, there were statistical difference in S I t, BUT and FL ($P<0.05$). But OSDI was lower and showed no difference with patients without DR ($P>0.05$).

• **CONCLUSION:** The incidence and the severity of dry eye increase gradually with the occurrence and development of diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus patients. However, the symptoms may be reduced in patients with severe DR.

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

Citation: Yang L, Shen X. Research on correlation between diabetic retinopathy and dry eye. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018;18(4):744-747

摘要

目的: 研究2型糖尿病患者糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)与干眼的相关性。

方法: 选取2015-08/2017-02于我院眼科门诊就诊的干眼患者资料,其中2型糖尿病无DR患者50例100眼,合并非增殖性视网膜病变者(nonproliferative diabetic retinopathy, NPDR)50例100眼、合并增殖性视网膜病变者(proliferative diabetic retinopathy, PDR)50例100眼,非糖尿病的干眼患者50眼作为对照组。分别行眼表疾病指数(ocular surface disease index, OSDI)问卷、泪液分泌试验(Schirmer I test, S I t)、泪膜破裂时间(break-up time, BUT)和角膜荧光染色(fluorescein staining, FL)检查。比较三组糖尿病患者干眼的患病率及各组干眼程度的差异性。

结果: 2型糖尿病患者中无DR眼、合并NPDR眼、合并PDR眼的干眼患病率分别为:44%、51%、59%。无DR干眼患者与对照组干眼程度、OSDI、S I t、BUT、FL差异均无统计学意义($P>0.05$)。NPDR干眼患者较无DR干眼患者干眼程度更严重,OSDI、S I t、BUT、FL差异均有统计学意义($P<0.05$);PDR干眼患者较NPDR干眼患者干眼程度更严重,S I t、BUT、FL差异均有统计学意义($P<0.05$),但OSDI评分低,与无DR干眼患者差异无统计学意义($P>0.05$)。

结论: 2型糖尿病患者随着DR的发生与进展,干眼的患病率增加,干眼的严重程度也增加,但严重DR患者眼表不适症状可能减轻。

关键词: 干眼; 2型糖尿病; 糖尿病性视网膜病变

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.4.39

引用: 杨玲,沈玺. 糖尿病性视网膜病变与干眼的相关性研究. 国际眼科杂志 2018;18(4):744-747

0 引言

根据 2010 年调查数据显示,我国 20 岁以上的成年人,糖尿病患病率高达 9.7%,中国已经成为全球糖尿病患者最多的国家^[1]。随着糖尿病病程的进展,多种眼部并发症会伴随出现,其中糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是最严重且常见的并发症之一,近年来干眼症也逐渐受到重视。DR 是糖尿病患者视功能受损的重要因素,它由视网膜的微血管病变引发。近来研究认为随着微血管病变的加重,糖尿病患者的角膜浅层神经纤维密度显著降低,角膜敏感性下降,导致角膜知觉减退^[2],而角膜知觉减退是干眼发病的重要因素之一,因此推测 DR 可能与干眼具有一定的相关性,Najafi 等^[3]研究也认为 DR 患者更容易发生干眼症。本研究通过对比不同程度糖尿病性视网膜病患者干眼症的患病率以及干眼的严重程度,以明确 2 型糖尿病患者干眼与 DR 之间的相关性。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2015-08/2017-02 于我院眼科门诊就诊的干眼症患者资料。其中 2 型糖尿病无 DR 患者 50 例 100 眼中男 26 例 52 眼,女 24 例 48 眼,年龄 48~78(平均 66.4±7.82)岁,2 型糖尿病合并非增殖性视网膜病变(nonproliferative diabetic retinopathy, NPDR)患者 50 例 100 眼中男 23 例 46 眼,女 27 例 54 眼,年龄 53~75(平均 64.4±7.24)岁,2 型糖尿病合并增殖性视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)患者 50 例 100 眼中男 27 例 54 眼,女 23 例 46 眼,年龄 52~70(平均 61.8±8.02)岁。筛选年龄相匹配、无糖尿病的干眼患者 25 例 50 眼作为对照组,男 12 例 24 眼,女 13 例 26 眼,年龄 47~73(平均 63.9±8.53)岁。干眼的诊断标准:采用 2013 年《干眼临床诊疗专家共识》中的干眼诊断标准^[4]:(1)有干燥感、异物感、烧灼感、疲劳感、不适感、视力波动等主观症状之一和 BUT≤5s 或无表面麻醉下泪液分泌试验(Schirmer I test, S I t)≤5mm/5min 可诊断干眼;(2)有上述主观症状之一和泪膜破裂时间(break-up time, BUT)>5s 且≤10s 或 S I t >5mm/5min 且≤10mm/5min 时,同时有角膜荧光染色(fluorescein staining, FL)阳性可诊断干眼。排除标准:眼部炎症、青光眼、配戴角膜接触镜、外伤、近视激光手术后、3mo 内行眼内手术、长期使用滴眼液或眼膏、自身免疫疾病(如干燥综合征、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎等)。四组患者之间性别、年龄等一般资料经统计学比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 眼表疾病指数(OSDI) 所有受试者均可独立完成干眼问卷调查,根据 1wk 内的眼部不适情况作答,该试卷由同一医师操作完成。问卷共 12 个问题,包括三个方面:眼表症状、视功能和环境触发因素。每个问题根据严重程度分为 0~4 分,OSDI 分值=(25×总得分数)/回答问题数,分值越大,提示患者的眼表症状越严重。

1.2.2 S I t 无表面麻醉状态下将泪液检测试纸置入被测眼下结膜囊的中外 1/3 交界处,嘱患者向下看或轻轻闭眼,5min 后取出滤纸,记录湿长。

表 1 四组间 S I t 和 FL 比较

分组	S I t (mm/5min)	FL(分)
对照组	4.85±1.92	1.83±1.36
A 组	4.75±1.85	2.25±1.06
B 组	3.65±1.66	3.25±1.01
C 组	2.97±1.77	4.03±1.17
<i>F</i>	8.407	29.260
<i>P</i>	<0.001	<0.001

注:对照组:无糖尿病的干眼患者;A 组:2 型糖尿病无 DR 的干眼患者;B 组:2 型糖尿病合并 NPDR 的干眼患者;C 组:2 型糖尿病合并 PDR 的干眼患者。

表 2 四组间 S I t 两两比较结果

组间比较	<i>q</i>	<i>P</i>
对照组 vs A 组	0.238	$P>0.05$
对照组 vs B 组	3.000	$P<0.05$
对照组 vs C 组	5.189	$P<0.05$
A 组 vs B 组	2.799	$P<0.05$
A 组 vs C 组	4.682	$P<0.05$
B 组 vs C 组	2.040	$P<0.05$

注:对照组:无糖尿病的干眼患者;A 组:2 型糖尿病无 DR 的干眼患者;B 组:2 型糖尿病合并 NPDR 的干眼患者;C 组:2 型糖尿病合并 PDR 的干眼患者。

1.2.3 BUT 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 3 次后睁眼平视前方,在裂隙灯钴蓝光下观察最后一次瞬目至第一个角膜黑斑出现的时间,记为 BUT 值,测量 3 次,取平均值。

1.2.4 FL 染色方法同 BUT,裂隙灯钴蓝光下观察染色情况。评分标准: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 个角膜点状染色为 1 分,>30 个角膜点状染色但染色未融合为 2 分,角膜点状染色融合、角膜丝状物及溃疡等为 3 分。

统计学分析:采用 SPSS 23.0 软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示。四组间差异比较满足方差齐性者采用方差分析(One Way ANOVA),否则使用秩和检验(Kruskal Walls *H* 法);不同组间两两比较满足方差齐性者使用 SNK-*q* 检验,否则使用 Nemenyi 检验; $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 不同组间干眼的患病率比较 根据干眼诊断标准,2 型糖尿病无 DR 患者中明确诊断干眼 44 眼(44%);2 型糖尿病合并 NPDR 患者中诊断干眼 51 眼(51%);2 型糖尿病合并 PDR 患者中诊断干眼 59 眼(59%)。

2.2 不同组间干眼的严重程度比较 我们将无 DR 的干眼患者设为 A 组、合并 NPDR 的干眼患者设为 B 组、合并 PDR 的干眼患者设为 C 组,组间两两比较,并分别与对照组比较。其中 S I t 和 FL 指标满足方差齐性条件,采用方差分析比较四组之间的差异有统计学意义(均 $P<0.001$),见表 1,进一步采用 SNK-*q* 检验进行两两比较,见表 2.3。OSDI 和 BUT 指标不满足方差齐性条件,采用 Kruskal-Wallis *H* 检验比较四组之间的差异有统计学意义(均 $P<0.001$),见表 4,进一步采用 Nemenyi 检验进行

表3 四组间 FL 两两比较结果

组间比较	q	P
对照组 vs A组	1.551	P>0.05
对照组 vs B组	5.297	P<0.05
对照组 vs C组	7.650	P<0.05
A组 vs B组	4.237	P<0.05
A组 vs C组	6.023	P<0.05
B组 vs C组	3.189	P<0.05

注:对照组:无糖尿病的干眼患者;A组:2型糖尿病无DR的干眼患者;B组:2型糖尿病合并NPDR的干眼患者;C组:2型糖尿病合并PDR的干眼患者。

表4 四组间 OSDI 和 BUT 比较

分组	OSDI(分)	BUT(s)
对照组	27.35±6.14	4.20±1.68
A组	29.23±8.11	3.83±1.55
B组	32.93±8.50	2.98±1.27
C组	28.63±5.88	2.25±0.93
χ^2	25.551	=38.653
P	<0.001	<0.001

注:对照组:无糖尿病的干眼患者;A组:2型糖尿病无DR的干眼患者;B组:2型糖尿病合并NPDR的干眼患者;C组:2型糖尿病合并PDR的干眼患者。

表5 四组间 OSDI 两两比较结果

组间比较	χ^2	P
对照组 vs A组	1.090	P>0.05
对照组 vs B组	11.514	P<0.05
对照组 vs C组	1.038	P>0.05
A组 vs B组	6.518	P<0.05
A组 vs C组	0.001	P>0.05
B组 vs C组	6.637	P<0.05

注:对照组:无糖尿病的干眼患者;A组:2型糖尿病无DR的干眼患者;B组:2型糖尿病合并NPDR的干眼患者;C组:2型糖尿病合并PDR的干眼患者。

表6 四组间 BUT 两两比较结果

组间比较	χ^2	P
对照组 vs A组	0.718	P>0.05
对照组 vs B组	9.936	P<0.05
对照组 vs C组	31.970	P<0.05
A组 vs B组	5.313	P<0.05
A组 vs C组	23.108	P<0.05
B组 vs C组	6.260	P<0.05

注:对照组:无糖尿病的干眼患者;A组:2型糖尿病无DR的干眼患者;B组:2型糖尿病合并NPDR的干眼患者;C组:2型糖尿病合并PDR的干眼患者。

两两比较,结果见表5、6。结果显示,A组与对照组之间各指标差异均无统计学意义(P>0.05);B组OSDI评分、FL评分高于A组和对照组,S I t、BUT低于A组和对照组,差异均有统计学意义(P<0.05);C组FL评分较B组更高,S I t、BUT较B组更低,差异均有统计学意义(P<0.05),但OSDI评分较低,与对照组差异无统计学意义(P>0.05)。

3 讨论

干眼症是泪液和眼球表面的多因素疾病,能引起患者的眼部不适、视觉障碍和泪膜不稳定,可能损害眼表,并伴有泪液渗透压升高和眼表炎症。目前大量临床研究显示,糖尿病患者容易合并干眼症。Manaviat等^[5]进行流行病学调查发现,正常人的干眼患病率为9.35%,而2型糖尿病患者的干眼患病率为54.3%。高血糖可引起微循环病变及周围神经损伤,副泪腺的结构和功能障碍,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,因此反射泪液分泌减少^[6];眼睑瞬目减少、泪液蛋白含量增加、渗透压增高,导致泪膜稳定性下降^[7]。糖尿病性视网膜病变是2型糖尿病患者常见的并发症,与眼部微循环障碍有关,随着病程延长,病情会逐渐加重,由NPDR发展为PDR,最终可能失明。Najafi等^[3]研究发现,2型糖尿病患者干眼与眼底微血管病变有相关性。本研究结果显示,NPDR患者干眼患病率高于无DR患者,PDR患者高于NPDR患者,因此我们推测随着DR的发生发展,干眼的患病率将会增加。

糖尿病相关干眼可导致严重的眼表病变,主要临床特征包括角膜上皮的持续性缺损,眼部手术后角膜上皮再生延迟,甚至反复剥脱^[8]。本研究中,我们发现2型糖尿病无DR干眼患者在泪液分泌、泪膜稳定性及角膜上皮缺损三方面与对照组无显著性差异,而NPDR患者比无DR患者泪液分泌更少、泪膜稳定性更差、角膜上皮缺损更严重,PDR患者比NPDR患者更严重,因此我们推断2型糖尿病患者干眼的严重程度与DR有关,DR病情越严重,干眼程度也越严重。

糖尿病患者泪液分泌减少的机制可能为:在高糖状态下葡萄糖进入细胞内,引起细胞内的渗透压增高,细胞发生水肿,功能下降,导致副泪腺微循环异常和功能障碍,使泪液分泌减少。而影响泪膜稳定性、导致泪膜破裂时间缩短的原因可能与渗透压增高、泪液成分和质量异常、瞬目减少等原因有关。Kim等^[9]发现伴有糖尿病视网膜病变的糖尿病患者泪液中LCN-1、HSP27和B2M这3种蛋白存在明显的进行性下降。Liu等^[10]研究发现伴有眼底病变的糖尿病患者泪液中炎症因子表达异常。这些改变与干眼的发生均有一定相关性。PDR患者视网膜中核因子NF- κ B的表达明显升高,可导致多种细胞因子、趋化因子和促炎性分子的合成,介导炎症反应的发生^[11];血清中TGF- β 1的表达升高,也反应了炎症反应的发生^[12],而NF- κ B和TGF- β 1也存在于结膜和角膜上皮细胞中,参与眼表炎症,与干眼的发生发展密切相关^[13]。临床上,PDR患者往往血糖控制欠佳,伴高糖化血红蛋白,Gekka等^[14]发现糖尿病患者的角膜上皮屏障功能容易发生损害,对于高糖化血红蛋白水平的糖尿病患者,其角膜上皮更易发生屏障损害。因此PDR患者角膜上皮功能更差,可能出现持续缺损、愈合延迟、反复剥脱等情况。DR的发生与糖尿病的病程和血糖水平相关,病程越长、血糖控制越差,越容易发生DR,DR程度越重,眼表的病变也越重。

临床上糖尿病患者的干眼症状主诉明显多于健康人群,糖尿病可以引起角膜浅层神经纤维密度显著降低,且

随着微血管病变加重而加重,与角膜敏感性和知觉减退密切相关,而随着角膜敏感性下降,患者的干眼症状反而可能减轻,往往延误了治疗的最佳时机。本研究中 OSDI 评分结果显示 B 组比其他组干眼症状明显严重, A 组、C 组间与对照组差异无统计学意义,这提示我们对于糖尿病伴有严重视网膜病变的患者,可能其没有明显的眼表不适主诉,但不能因此而忽略了干眼的检查,以免延误早期的诊断和治疗。

综上所述,2 型糖尿病患者随着 DR 的发生和进展,罹患干眼的机会逐步增加。对于糖尿病患者,尤其伴有 DR 的高危患者,除定期检查视网膜外,还应包括泪液分泌、泪膜功能及角膜上皮检查,以助于早期发现干眼、角膜上皮病变。在对 DR 患者进行眼部治疗和手术时,应考虑到患者的眼表疾病情况,并给予及时的治疗。

参考文献

- 1 Yang W, Lu J, Weng J, *et al.* Prevalence of diabetes among men and women in China. *N Engl J Med* 2010;362(12):1090-1101
- 2 Tavakoli M, Quanttrini C, Abbott C, *et al.* Corneal confocal microscopy: a novel noninvasive test to diagnose and stratify the severity of human diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2010;33(8):1792-1797
- 3 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
- 4 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

- 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):284-291
- 6 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
- 7 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
- 8 Xu K, Yu FS. Impaired epithelial wound healing and EGFR signaling pathways in the corneas of diabetic rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(6):3301-3308
- 9 Kim HJ, Kim PK, Yoo HS, *et al.* Comparison of tear proteins between healthy and early diabetic retinopathy patients. *Clin Biochem* 2012;45(1-2):60-67
- 10 Liu J, Shi B, He S, *et al.* Changes to tear cytokines of type 2 diabetic patients with or without retinopathy. *Mol Vis* 2010;16:2931-2938
- 11 Chikako H, Takayuki H, Yoshinori M, *et al.* Diverse NF- κ B expression in epiretinal membranes after human diabetic retinopathy and proliferative vitreoretinopathy. *Mol Vis* 2004;10:31-36
- 12 王劲松. TGF- β 1、CTGF 在增生性糖尿病性视网膜病变患者血清中的表达及意义. *临床眼科杂志* 2014;5:464-466
- 13 罗丽辉, 刘祖国, 林建贤, 等. 干眼患者结膜上皮细胞的凋亡与炎症. *中国眼耳鼻喉科杂志* 2004;4(2):75-77
- 14 Gekka M, Miyata K, Nagai Y, *et al.* Corneal epithelial barrier function in diabetic patients. *Corneal* 2004;23(1):35-37