

2型糖尿病患者睑板腺形态与功能的改变及其对泪膜功能的影响

李科军, 赵智华, 樊芳, 杜颖华, 贾志旻

引用: 李科军, 赵智华, 樊芳, 等. 2型糖尿病患者睑板腺形态与功能的改变及其对泪膜功能的影响. 国际眼科杂志 2022; 22(8):1267-1270

作者单位: (050051) 中国河北省石家庄市, 河北省人民医院眼科
作者简介: 李科军, 毕业于河北医科大学, 硕士, 副主任医师, 副教授, 研究方向: 眼表疾病、玻璃体视网膜疾病。

通讯作者: 贾志旻, 毕业于河北医科大学, 硕士, 主任医师, 博士研究生导师, 眼科主任, 研究方向: 玻璃体视网膜疾病. jiazhiyang20759@sina.com

收稿日期: 2021-09-24 修回日期: 2022-06-27

摘要

目的: 探究2型糖尿病患者睑板腺形态与功能的改变及其对泪膜功能的影响。

方法: 选取2018-01/2020-01来我院就诊的2型糖尿病患者52例104眼, 根据眼底改变分为无明显视网膜病变组(NDR组, 31例62眼)、糖尿病视网膜病变组(DR组, 21例42眼)。选取同一时期就诊的无糖尿病的白内障患者38例76眼作为对照组。比较三组患者睑缘和睑板腺形态及功能评分、角膜荧光素染色评分、泪膜破裂时间(BUT)、泪膜脂质层厚度(LLT)、瞬目次数(BT)及不完全瞬目频率(PBR)的差异。

结果: DR组和NDR组睑缘和睑板腺形态及功能评分、角膜荧光素染色评分显著高于对照组, 且DR组显著高于NDR组(均 $P<0.05$)。DR组和NDR组BUT显著低于对照组, 且DR组显著低于NDR组(均 $P<0.05$)。三组间LLT、BT及PBR均有差异($P<0.05$), 且DR组和NDR组LLT、BT明显低于对照组, PBR显著高于对照组(均 $P<0.05$), 但DR组和NDR组间无显著差异(均 $P>0.05$)。睑板腺形态异常的2型糖尿病患者泪膜功能异常的发生率更高。

结论: 2型糖尿病患者易出现睑板腺短缩和缺失, 睑板腺功能障碍, 泪膜稳定性下降, 而DR患者睑板腺形态异常与功能障碍更显著, 泪膜稳定性更差。

关键词: 2型糖尿病; 糖尿病视网膜病变; 睑板腺形态; 睑板腺功能障碍; 泪膜功能

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2022.8.06

Changes in the morphology and function of the meibomian glands in patients with type 2 diabetes mellitus and their effects on the function of tear film

Ke - Jun Li, Zhi - Hua Zhao, Fang Fan, Ying - Hua Du, Zhi - Yang Jia

Department of Ophthalmology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang

050051, Hebei Province, China

Correspondence to: Zhi - Yang Jia. Department of Ophthalmology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, Hebei Province, China. jiazhiyang20759@sina.com

Received: 2021-09-24 Accepted: 2022-06-27

Abstract

• **AIM:** To investigate the changes of morphology and function of meibomian glands in patients with type 2 diabetes mellitus and its influence on the tear film.

• **METHODS:** A total of 52 patients (104 eyes) with type 2 diabetes mellitus who came to our hospital from January 2018 to January 2020 were selected. Then they were divided into non-diabetic retinopathy group (NDR group, 31 cases with 62 eyes) and diabetic retinopathy group (DR group, 21 cases with 42 eyes) according to the fundus changes. While 38 cases (76 eyes) of diabetic - free cataract patients who treated at the same time were selected as the control group. The differences of three groups were compared with the morphology and the scores of the function of lid edge and meibomian glands, the scores of fluorescence staining of cornea, break-up time (BUT) of tear film, lipid layer thickness (LLT), blink times (BT) and partial blink rate (PBR).

• **RESULTS:** The morphology and the scores of function of lid edge and meibomian glands, the scores of fluorescence staining of cornea were significantly higher than the control group, and the DR group was significantly higher than the NDR group (all $P<0.05$). The BUT in the DR group and NDR group was significantly lower than that in the control group, and the DR group was significantly lower than that in the NDR group (all $P<0.05$). There were differences in LLT, BT and PBR among the three groups ($P<0.05$). The LLT and BT in the DR group and NDR group were significantly lower than those in the control group, and PBR was significantly higher than that in control group (all $P<0.05$), but there was no significant difference between the DR group and the NDR group (all $P>0.05$). Type 2 diabetes mellitus patients with morphology abnormalities of meibomian gland have a higher incidence of abnormal tear film function.

• **CONCLUSION:** Patients with type 2 diabetes mellitus are prone to shortening and loss of meibomian glands, which is easy to cause the dysfunction of the meibomian gland and decrease the stability of the tear film. While the patients with DR, the morphology abnormalities and dysfunction of the meibomian glands are more pronounced, and the stability of the tear film is worse.

• **KEYWORDS:** type 2 diabetes mellitus; diabetic

retinopathy; morphology of meibomian gland;
meibomian gland dysfunction; tear film function

Citation: Li KJ, Zhao ZH, Fan F, *et al.* Changes in the morphology and function of the meibomian glands in patients with type 2 diabetes mellitus and their effects on the function of tear film. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022;22(8):1267-1270

0 引言

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是糖尿病的主要视网膜血管并发症,是视力损害和失明的主要原因之一。一项荟萃分析统计了我国1990~2017年DR的患病率发现,普通人群中DR和增生期糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)的患病率分别为1.14%和0.07%,糖尿病患者中DR和PDR的患病率分别为19.45%和0.99%^[1]。糖尿病患者自诉常出现眼睛干涩、异物感及疲劳感等不适症状,泪膜破裂时间(break-up time, BUT)缩短。研究发现糖尿病患者约54.4%存在干眼^[2]。另有研究表明糖尿病与干眼具有一定的关联性^[3]。干眼是泪液的质或量的异常导致泪膜稳定性下降和眼表面损害,进而引起眼部不适如视力下降、眼部干涩、异物感及烧灼感等症状^[4],影响人们的生活质量。因此,糖尿病患者的眼表功能也是临床医生需要关注的问题,特别是DR患者。本研究分析2型糖尿病患者的睑板腺形态及功能、泪膜功能,了解其对泪膜的影响。

1 对象和方法

1.1 对象 选取2018-01/2020-01来我院就诊的2型糖尿病患者52例104眼,参照中华医学会眼科学会眼底病学组制订的“糖尿病视网膜病变分期”标准^[5]根据眼底改变分为无明显视网膜病变组(non-diabetic retinopathy group, NDR组)、糖尿病视网膜病变组(diabetic retinopathy group, DR组)。选取同一时期就诊的无糖尿病的白内障患者38例76眼作为对照组。纳入标准:(1)NDR组和DR组:确诊为2型糖尿病且眼压正常;(2)对照组:无糖尿病且眼压正常。排除标准:(1)合并其他玻璃体视网膜疾病者;(2)存在手术瘢痕、翼状胬肉、睑裂斑、巨乳头性结膜炎等;(3)既往长期配戴角膜接触镜或曾行眼部屈光手术者;(4)存在影响泪液分泌的全身性疾病者,如类天疱疮、Steven-Johnson综合征、甲状腺功能亢进、干燥综合征等;(5)使用人工泪液或抗生素滴眼液超过6mo者。本研究经医院伦理委员会审批通过,所有患者均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 睑缘和睑板腺形态及其功能评分 睑缘形态评分:裂隙灯下观察睑缘是否出现睑缘不规则、睑缘充血、开口阻塞或脂栓形成、Marx线移位,每出现1项异常则记1分,最高为4分。睑板腺形态评分:裂隙灯下观察上下睑板腺,对睑板腺完整度进行评分,其中睑板腺走行正常记为0分;丢失面积小于1/3记为1分;丢失面积1/3~2/3记为2分;丢失面积大于2/3记为3分。睑板腺形态评分>1分认为睑板腺形态异常^[4]。睑板腺功能评分:根据睑脂排出难易度进行评分,用拇指向睑缘方向压迫眼中部,记录压迫区5个睑板腺开口的情况,若开口通畅,挤压后可见睑板腺开口处出现油状分泌物,若睑板腺开口阻塞,则挤压无分泌物排出。评分标准:5个腺体均有分泌记为0分,1~2个腺体无分泌记为1分,3~4个腺体无分泌记为

2分,所有腺体均无分泌记为3分。上下眼睑评分之和即睑板腺功能评分。

1.2.2 角膜荧光素染色评分 裂隙灯下观察角膜荧光素钠染色情况并进行评分,将角膜分为4个象限,每个象限0~3分,总计12分。评分标准:无染色记为0分;1~30个点状着色记为1分;30个以上点状着色但未融合记为2分;角膜出现点状融合、丝状物及溃疡等记为3分,4个象限的总分即角膜荧光素染色评分^[6]。

1.2.3 泪膜功能评估 Lipiview眼表分析仪检查BUT、泪膜脂质层厚度(lipid layer thickness, LLT)、20s内瞬目次数(blink times, BT)和1min内不完全瞬目频率(partial blink rate, PBR),其中BT=眨眼次数×3, PBR=不完全眨眼次数/眨眼次数。BUT分级标准:0级, BUT≥10s,即正常;1级, 5s<BUT<10s,即处于临界状态,泪膜稳定性下降;2级, BUT≤5s,即干眼。

统计学分析:采用SPSS 26.0统计软件进行数据分析。计量资料采用 $\bar{x}±s$ 进行描述,三组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用LSD-*t*检验。计数资料采用频数或百分比表示,组间比较采用卡方检验。等级资料的组间比较采用Mann-Whitney *U*检验。*P*<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者基线资料比较 对照组患者38例76眼,其中男18例36眼,女20例40眼,年龄52~78(平均56.78±5.63)岁,平均眼压13.4±3.4mmHg;NDR组患者31例62眼,其中男15例30眼,女16例32眼,年龄50~75(平均55.67±4.78)岁,平均眼压13.7±4.1mmHg;DR组患者21例42眼,其中男11例22眼,女10例20眼,年龄52~78(平均56.13±4.67)岁,平均眼压14.1±3.8mmHg。三组患者性别构成、年龄、眼压等一般资料差异无统计学意义(均*P*>0.05)。

2.2 三组患者睑缘和睑板腺形态及其功能比较 三组患者睑缘形态评分、睑板腺形态及功能评分差异均有统计学意义(*P*<0.05);DR组分别与NDR组、对照组比较,差异均有统计学意义(*P*<0.05);NDR组和对照组比较,差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表1。DR患者睑板腺形态的评分更高,睑板腺缺失更严重,睑板腺功能更差。

2.3 三组患者角膜上皮完整度比较 对照组、NDR组、DR组患者角膜荧光素染色评分分别为0.53±0.11、1.47±0.14、1.83±0.17分,差异有统计学意义(*F*=10.744, *P*<0.05)。DR组、NDR组患者评分均显著高于对照组,而DR组患者评分高于NDR组,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。

2.4 三组患者泪膜功能比较 三组患者BUT比较差异有统计学意义(*P*<0.05),DR组较NDR组缩短(*P*<0.05),NDR组较对照组缩短(*P*<0.05)。三组患者LLT、BT及PBR比较差异均有统计学意义(*P*<0.05),但DR组和NDR组差异均无统计学意义(*P*>0.05),相对于对照组,DR组和NDR组患者眨眼次数减少,不完全瞬目频率增加,泪膜脂质层厚度降低,差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表2。

2.5 睑板腺形态对泪膜功能的影响 本研究纳入2型糖尿病患者52例104眼中睑板腺形态异常者71眼,正常者33眼,不同睑板腺形态患者BUT分级比较,差异有统计学意义(*P*<0.05,表3),提示睑板腺形态异常患者重泪膜功能异常的发生率更高。

表 1 三组患者睑缘和睑板腺形态及其功能评分比较

($\bar{x} \pm s$, 分)

| 组别 | 眼数 | 睑缘形态评分 | 睑板腺形态评分 | 睑板腺功能评分 |
|----------|----|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 对照组 | 76 | 0.54±0.34 | 0.45±0.42 | 0.52±0.36 |
| NDR 组 | 62 | 1.56±0.65 ^a | 1.34±0.51 ^a | 1.58±0.43 ^a |
| DR 组 | 42 | 2.21±0.37 ^{a,c} | 1.96±0.45 ^{a,c} | 2.02±0.84 ^{a,c} |
| <i>F</i> | | 56.547 | 48.632 | 41.731 |
| <i>P</i> | | <0.05 | <0.05 | <0.05 |

注:对照组:无糖尿病的白内障患者。^a*P*<0.05 vs 对照组;^c*P*<0.05 vs NDR 组。

表 2 三组患者泪膜功能比较

$\bar{x} \pm s$

| 组别 | 眼数 | BUT(s) | LLT(nm) | BT(次) | PBR |
|----------|----|--------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|
| 对照组 | 76 | 11.2±0.64 | 65.12±7.15 | 15.3±7.81 | 0.56±0.25 |
| NDR 组 | 62 | 6.32±0.73 ^a | 56.23±6.28 ^a | 12.6±6.74 ^a | 0.97±0.26 ^a |
| DR 组 | 42 | 5.01±1.06 ^{a,c} | 49.2±10.72 ^a | 10.5±4.6 ^a | 1.13±0.34 ^a |
| <i>F</i> | | 224.4 | 214.7 | 170.546 | 20.247 |
| <i>P</i> | | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 |

注:对照组:无糖尿病的白内障患者。^a*P*<0.05 vs 对照组;^c*P*<0.05 vs NDR 组。

表 3 睑板腺形态对泪膜功能的影响

眼(%)

| 睑板腺形态 | 眼数 | BUT 分级 | | | <i>U</i> | <i>P</i> |
|---------|----|----------|-------------|----------|----------|----------|
| | | 正常(0级) | 泪膜稳定性下降(1级) | 干眼(2级) | | |
| 睑板腺形态正常 | 33 | 18(54.5) | 9(27.3) | 6(18.2) | 676.500 | <0.001 |
| 睑板腺形态异常 | 71 | 11(15.5) | 31(43.7) | 29(40.8) | | |

3 讨论

睑板腺是位于睑板的皮脂腺,能分泌多种脂质,是泪膜脂质层的主要来源,构成泪膜的重要成分,维持泪膜稳定,防止泪液过度蒸发^[7],维持眼表健康。睑板腺形态改变和功能障碍会引起睑板腺分泌的脂质的质和量发生改变,泪膜结构改变,泪膜稳定性下降,泪液蒸发过度,继而出现眼表损伤。而睑板腺的形态和功能受多种因素影响,如激素水平、神经调节、血液供应等^[8]。糖尿病患者特别是 DR 患者常存在眼睛干涩、灼热感、异物感等不适,伴随睑板腺功能不佳、开口阻塞等问题。本研究通过观察睑板腺形态和功能的变化,评估 2 型糖尿病患者睑板腺形态和功能的改变及其对泪膜功能的影响。

本研究中,DR 组、NDR 组患者睑缘形态评分和睑板腺形态及功能评分均较对照组高(*P*<0.05),而 DR 组上述评分均显著高于 NDR 组(*P*<0.05),提示糖尿病患者睑缘形态和睑板腺功能较差,睑板腺短缩缺失严重,而 DR 患者更差,睑板腺短缩缺失更严重。既往研究证实 2 型糖尿病患者较非糖尿病患者睑板腺功能障碍更重^[9],分析原因如下:(1)糖尿病是一种慢性代谢性疾病,可导致多个系统的紊乱,进而引起组织器官损伤和功能障碍。高血糖可能会对睑板腺造成直接损伤。随着糖尿病的进展,高血糖的长期刺激,糖尿病患者睑板腺腺泡密度降低,腺管开口发生狭窄、阻塞及纤维化等多种变化,这些均可导致睑板腺功能紊乱,泪膜稳定性下降^[10],而 DR 患者通常有更长的病程。(2)高血糖患者常处于易感染、免疫力低下的状态,易发生睑缘炎,不易愈合且反复发作,睑缘分泌物增多结痂后附着于睫毛根部,病程较长者睑缘出现充血、糜烂,反复发作引起睑缘肥厚、眼险外翻,阻塞睑板腺开口,最终造成睑板腺阻塞。糖尿病患者睑板腺阻塞现象较正常人更多更重^[11]。(3)睑板腺分泌脂质主要依靠瞬目运动。有力的瞬目运动可促进脂质分泌,增加脂质层厚度,不完全瞬目可导致脂质层厚度下降^[12]。研究发现糖尿病

患者角膜基质中神经纤维数量减少,角膜知觉减退,瞬目减少,进而睑板腺脂质排出受阻,泪膜脂质层异常,泪液蒸发过强,眼表出现异常,而糖尿病视网膜病变程度常与角膜病变密切相关^[13-17]。

BUT 是反映泪膜稳定性的重要指标,泪膜稳定性失衡主要表现为 BUT 缩短及泪膜形态改变。Lipiview 眼表分析仪可记录 BUT、LLT、瞬目次数及不完全瞬目频率。泪膜脂质层可抑制泪液蒸发,稳定和保持泪膜弧度^[18]。本研究发现,DR 组和 NDR 组患者 LLT 均较对照组低(*P*<0.05),且 DR 组最低,这与三组患者睑板腺功能异常的严重程度一致。说明睑板腺形态和功能异常,可导致脂质分泌减少,LLT 降低,更严重者可表现为脂质的质量异常,导致泪膜脂质的流动性、分布情况及稳定性发生改变。瞬目是眼险的正常反射,可以湿润角膜,阻挡和清除异物,促进泪液分泌。瞬目次数减少,导致上下眼险的挤压减少,进而导致睑板腺脂质的分泌减少。而当瞬目不完全时,上下眼险未完全贴合,泪膜分布不均,从而泪膜的稳定性降低。PBR 增多引起 LLT 下降,进而影响泪膜稳定性,导致 BUT 变短^[19]。本研究表明,DR 患者 BUT 明显缩短,NDR 组及 DR 组患者 BUT 均较对照组更短,说明 DR 患者泪膜稳定性更差,这与 DR 患者睑板腺形态和功能更差的结果一致。既往研究表明,随着 DR 的进展,干眼的患病率和严重程度增加^[20]。本研究中 2 型糖尿病患者中有 71 眼存在睑板腺形态异常,71 眼中泪膜稳定性下降者达 43.7%(睑板腺正常患者中达 27.3%),干眼的发生率达 40.8%(睑板腺功能正常者中达 18.2%),睑板腺形态异常的患者更容易发生泪膜稳定性下降。分泌功能正常的睑板腺数量越少,睑板腺的缺失程度越重,睑板腺的功能更差,LLT 越低,泪膜稳定性越低。

综上所述,糖尿病患者更易出现睑板腺短缩和缺失,睑板腺功能障碍,进而泪膜稳定性下降,而 DR 患者睑板腺形态异常及功能障碍更显著,泪膜稳定性更差。

参考文献

- 1 Song PG, Yu JY, Chan KY, *et al.* Prevalence, risk factors and burden of diabetic retinopathy in China: a systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* 2018; 8(1): 010803
- 2 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
- 3 Yoo TK, Oh E. Diabetes mellitus is associated with dry eye syndrome: a meta-analysis. *Int Ophthalmol* 2019; 39(11): 2611-2620
- 4 The epidemiology of dry eye disease: report of the Epidemiology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf* 2007; 5(2): 93-107
- 5 中华医学会眼科学会眼底病学组. 我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014年). *中华眼科杂志* 2014; 50(11): 851-865
- 6 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
- 7 Knop E, Knop N, Millar T, *et al.* The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on anatomy, physiology, and pathophysiology of the meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(4): 1938-1978
- 8 Sabeti S, Kheirkhah A, Yin J, *et al.* Management of meibomian gland dysfunction: a review. *Surv Ophthalmol* 2020; 65(2): 205-217
- 9 Sandra Johanna GP, Antonio LA, Andrés GS. Correlation between type 2 diabetes, dry eye and Meibomian glands dysfunction. *J Optim* 2019; 12(4): 256-262
- 10 Yu T, Han XG, Gao Y, *et al.* Morphological and cytological changes of meibomian glands in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Ophthalmol* 2019; 12(9): 1415-1419
- 11 Lin XL, Xu BB, Zheng YX, *et al.* Meibomian gland dysfunction in type 2 diabetic patients. *J Ophthalmol* 2017; 2017: 3047867
- 12 Kawashima M, Tsubota K. Tear lipid layer deficiency associated with incomplete blinking: a case report. *BMC Ophthalmol* 2013; 13: 34
- 13 Dehghani C, Pritchard N, Edwards K, *et al.* Risk factors associated with corneal nerve alteration in type 1 diabetes in the absence of neuropathy: a longitudinal *in vivo* corneal confocal microscopy study. *Cornea* 2016; 35(6): 847-852
- 14 Dehghani C, Pritchard N, Edwards K, *et al.* Abnormal anterior corneal morphology in diabetes observed using *in vivo* laser-scanning confocal microscopy. *Ocul Surf* 2016; 14(4): 507-514
- 15 刘佳, 高亚强. 糖尿病周围神经病变患者干眼的临床特征分析. *国际眼科杂志* 2022; 22(2): 336-339
- 16 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
- 17 Yu L, Chen XM, Qin G, *et al.* Tear film function in type 2 diabetic patients with retinopathy. *Ophthalmologica* 2008; 222(4): 284-291
- 18 Jin HY, Ou ZM, Guo HK, *et al.* Myopic laser corneal refractive surgery reduces interdevice agreement in the measurement of anterior corneal curvature. *Eye Contact Lens* 2018; 44(Suppl 1): S151-S157
- 19 Wang MTM, Tien L, Han A, *et al.* Impact of blinking on ocular surface and tear film parameters. *Ocul Surf* 2018; 16(4): 424-429
- 20 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