

# 糖尿病干眼相关发病诱因及机制的研究进展

张远龙<sup>1</sup> 杨光<sup>2</sup>

**【摘要】** 糖尿病干眼是一种常见的眼表面疾病,它是糖尿病相关眼病中容易被忽视,但同时往往对患者视力、心理及生活质量造成不良影响的疾病,明确它的发病诱因及机制是治疗这种疾病的关键。本文回顾了近年来国内外对糖尿病干眼发病诱因及机制的研究进展。

**【关键词】** 糖尿病; 干眼; 危险因素; 发病诱因; 发病机制

DOI:10.3969/j.issn.1674-9006.2014.03.014

中图分类号:R77

Advances in diabetes-related dry eye predisposing factors and mechanisms ZHANG Yuan-long<sup>1</sup>, YANG Guang<sup>2</sup> (Tianjin University of TCM, Tianjin, China, 300193)

**【Abstract】** Dry eye in diabetic patients is a common ocular surface diseases. In Diabetes-related eye diseases it is easy to be ignored, but also the visual, psychological and quality of life in patients with adverse effects of the disease, clear predisposing factors and mechanisms are the key to treatment. In this article, the author reviewed recent progress of our country and foreign countries on the dry eye in diabetic patients.

**【Key words】** Diabetes; Dry eye; Risk factors; Predisposing factors; Pathogenesis

随着国人生活水平的日益提高,糖尿病已成为威胁国人健康的主要杀手。2007年,有报道称中国当时糖尿病的发病率约为5%,保守估计糖尿病患者已达3500万人,仅次于印度居世界第二。到2011年8月由环球时报报道:“7月21日,国际糖尿病联盟主席吉恩·克劳德·穆班亚教授指出,中国糖尿病发病率约为6.7%,已超过全球平均水平6.4%。而且中国糖尿病高危人群也在扩大,约1.5亿”。

干眼又称角结膜干燥症(KCS),1960年由Henrik Sjögren首次提出<sup>[1]</sup>,2007年我国学者对干眼的定义<sup>[29]</sup>是“指将以任何原因导致泪液泪液量的减少、质的异常,以及泪液流体动力学异常,引起患者自觉症状和(或)眼表损害的一类疾病”。糖尿病干眼的发病率随着糖尿病患者的增多也在不断上升。由于干眼相对糖尿病视网膜病变、并发性白内障等其他严重眼部并发症而言,干眼的相关症状对糖尿病患者的危害程度较低,所以糖尿病性干眼易为患者所忽视<sup>[2]</sup>。但长期干眼对病人的心理及生活质量的影响是巨大的,并且久而久之也会造成不同程度的视力损伤。近年来,国内外渐渐开始关注糖尿病干眼的发病诱因及发病机

制,从而达到预防和治疗糖尿病干眼的目的。

## 1 发病诱因

据研究糖尿病干眼的发病诱因主要有:①血糖控制不佳;②糖尿病视网膜病变程度;③眼部手术和(或)激光术后;④糖尿病饮食控制导致维生素A的缺乏。

### 1.1 血糖控制不佳

研究发现高糖状态可导致角膜上皮屏障作用破坏、上皮剥脱、角膜知觉减退,进而导致泪液泪液量的减少、质的异常,以及泪液流体动力学异常,导致干眼<sup>[2-6]</sup>。

### 1.2 糖尿病视网膜病变(DR)程度

目前学界研究表明<sup>[3,6,7]</sup>糖尿病干眼的高危因素与DR程度有关,但与糖尿病的病程无关。高妍<sup>[4]</sup>等通过对糖尿病病程长短不一的非糖尿病视网膜病变(NDR)、糖尿病非增殖性视网膜病变(NPDR)、糖尿病增殖性视网膜病变(PDR)患者进行研究,发现Schirmer I试验、BUT检查显示:PDR组远小于NDR、NPDR,角膜荧光染色评分PDR组高于NDR、NPDR;NPDR组、PDR组角膜知觉及角膜神经纤维密度与NDR比较均明显下降。糖尿病视网膜病变对干眼的作用是通过角膜知觉减退实现的,有研究证明伴有外周神经病变和糖尿病视网膜病变的糖尿病患者平

作者单位:1. 300193, 中国天津, 天津中医药大学; 2. 300193, 中国天津, 天津中医药大学第一附属医院眼科  
通讯作者: 杨光, 教授, E-mail: yangguangtj2005@126.com

均角膜敏感度显著降低,泪膜稳定性降低<sup>[6,7,19]</sup>。

### 1.3 眼部手术和(或)激光术后

糖尿病患者常常会引发新生血管性青光眼、糖尿病视网膜病变等,并伴有角膜屈光不正等问题<sup>[15]</sup>。以上疾病的治疗往往借助手术进行,如睫状体光凝术、玻璃体切割术、角膜屈光术等。第一,这些手术需要使角膜暴露在手术显微镜下,造成泪膜破裂后无法自行修复;第二是在手术过程中器械对角膜上皮的损害,糖尿病患者角膜上皮修复速度往往低于正常人,有的甚至无法自行修复;第三是指接受激光光凝治疗,而激光可能损伤睫状长神经,导致角膜知觉减退,泪液分泌减少。石常宏<sup>[16]</sup>调查结果显示,研究糖尿病患者有角膜屈光手术史患干眼的危险性是没有角膜屈光手术史的1.28倍,男性患干眼的危险性稍高于女性,随着年龄的增大,危险性增加,但是,对>45岁年龄组研究对象来说,还不能认为角膜屈光手术史是患干眼的一个危险因素。

### 1.4 糖尿病饮食控制维生素 A 的缺乏

维生素 A,又名视黄醇,维生素 A 有维持上皮组织健全的功能,缺乏时上皮干燥、增生及角化,以眼上皮组织所受影响最为显著,表现为片膜上皮干燥、增生、角膜软化,严重者甚至引起角膜溃疡而至失明。。维生素 A 属脂溶性维生素,其化学结构中含有 $\beta$ -自芷酮环不饱和的一元醇。维生素 A 主要存在于哺乳动物体内及鱼类的肝脏中。植物性食物除胡萝卜外几乎不含维生素 A,且研究表明每 0.6 微克胡萝卜素相当于 1 个国际单位维生素 A,而其生物活性仅及维生素 A 的一半。糖尿病患者的饮食严格的限制,往往不能摄入过多的油脂,导致机体维生素 A 的缺乏,使角膜上皮修复比正常人困难<sup>[8]</sup>。

## 2 发病机制

目前糖尿病性干眼的发病机制主要是:①泪膜改变;②角、结膜上皮细胞改变;③角膜神经改变;④睑板腺功能异常改变等。

### 2.1 泪膜改变

泪膜分三层,即表面的脂质层,主要由睑板腺分泌形成;中间的水液层,主要由泪腺和副泪腺分泌形成;底部的黏蛋白层,主要由眼表上皮细胞及结膜杯状细胞分泌形成。任何原因导致的泪液三层结构的破坏均可导致干眼发病<sup>[30]</sup>。

### 2.1.1 黏蛋白层的改变

泪膜的黏蛋白层主要有结膜的杯状细胞分泌,研究表明<sup>[4,9,11,17]</sup>,黏蛋白的亲水性使泪液均匀分布于眼表面,并使泪膜具有一定的弹性和黏滞性。糖尿病患者由于高糖状态容易导致周围神经受损,因此角膜神经失去营养角膜上皮作用,使杯状细胞及结膜上皮细胞发生鳞状化生,继而眼表黏蛋白分泌下降导致泪膜的弹性和黏滞性下降,使得瞬目产生的剪切力容易损伤眼表面。还有国外的研究<sup>[10]</sup>通过对比健康人和糖尿病干眼患者的泪液中的蛋白质,发现糖尿病干眼患者的泪液蛋白中含有部分健康人泪液中所不具有的蛋白,如凋亡相关蛋白、炎症相关蛋白、免疫球蛋白及某些补体蛋白。

### 2.1.2 水液层的改变

泪膜中间的水液层主要是由副泪腺分泌的浆液所构成。泪液基础分泌主要来自 Krause 和 Wolfring 副泪腺,是平时状态下泪液的主要来源。糖尿病患者中,泪液基础分泌量减少已得到证实<sup>[18]</sup>。在高血糖状态下葡萄糖进入细胞内,激活了多元醇通道,使山梨醇在细胞内蓄积,使细胞内渗透压升高,细胞水肿,最终造成副泪腺结构和功能的障碍,致使泪液分泌量下降。另外,由于糖尿病人的高糖状态,导致角膜神经(主要是由来自三叉神经眼支的感觉神经纤维)受损,角膜知觉减退,可致眼表面干燥感觉减退,从而降低对泪腺的刺激,影响泪液的分泌<sup>[8]</sup>。

### 2.1.3 脂质层的改变

泪膜表层的脂质层是主要是睑板腺和睑缘腺所分泌。Youngsub Eom<sup>[11]</sup>等提出干眼的严重程度与上下睑板分泌的睑脂密切相关。David Finis<sup>[12]</sup>等的相关研究也表明泪膜脂质层的厚度与睑板腺功能有正相关性。Reiko Arita<sup>[13]</sup>的研究表明由 MGD 导致泪膜脂质层缺失或异常造成的蒸发过强型干眼远比泪液分泌不足型干眼常见。目前国内针对糖尿病干眼泪膜脂质层的相关研究较少。

## 2.2 角、结膜上皮细胞的改变

有学者认为眼表面的炎症反应和细胞凋亡是导致干眼的主要因素。通过研究,发现炎症细胞因子 IL-1 $\alpha$ 、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  和 TNF- $\beta$  的表达水平在正常人与干眼症患者之间有着明显的差异,且随干眼的严重程度而增加。糖尿病患者泪膜中溶菌酶、LF(乳铁蛋白)等在糖尿病增殖性视网膜病变患者的泪膜中含量

降低,正常人结膜上皮细胞 TGF- $\beta$ 、NF- $\kappa$ B(可与多数靶基因转录相关的蛋白,可参与炎症和免疫应答的调节)的表达主要呈阳性或弱阳性,而糖尿病患者结膜上皮细胞中二者的表达则明显较正常人增强。糖尿病患者结膜上皮细胞的 TGF- $\beta$ 1 表达与凋亡指数呈正相关,且 2 型糖尿病患者眼表改变是致炎因子与凋亡指数共同作用的结果<sup>[10]</sup>。另外由于糖尿病性周围神经病变导致角膜上皮失去神经的滋养而鳞状化生,使角膜上皮失去平滑,从而导致泪膜稳定性下降,加重干眼<sup>[14]</sup>。

### 2.3 角膜神经的改变

国内有相关研究通过建立糖尿病兔模型,发现 6 周出现角膜神经轴突水肿,神经原纤维分布稀疏、不均,有的线粒体呈空泡变性,有的则固缩呈颗粒状;12 周出现神经轴突因高度水肿轮廓不清,甚至崩解,线粒体也因水肿严重而破裂,角膜神经功能失效<sup>[23]</sup>。也有通过临床观察 PDR(糖尿病性增殖性视网膜病变),发现糖尿病患者角膜神经存在退行性病变及再生能力降低,导致泪膜、角结膜上皮形态及功能改变,从而引起或加重干眼。副泪腺分泌主要受到三叉神经(反射性流泪时)的刺激,而高血糖使三叉神经灵敏度下降,与正常角膜相比无法受到有效刺激而及时分泌水液<sup>[4]</sup>。

### 2.4 睑板腺功能的改变

睑板腺分泌的睑脂是泪膜脂质层的主要物质,睑板腺位于眼睑组织的深部,但开口于睑缘,细菌极易通过开口进入其中,而引发感染,导致分泌异常<sup>[20]</sup>。糖尿病患者由于自身免疫低下,高糖状态下感染不易清除,且反复发作。当患者揉搓眼睑时,就容易导致细菌的感染,进而造成睑板腺、睑缘腺的阻塞,睑脂分泌不足或分泌异常<sup>[21-22]</sup>。第一是糖尿病患者睑板腺长期慢性炎症,使分泌腺泡萎缩,导致腺体的萎缩、缺失,排出导管阻塞、膨胀或囊变,以及上皮过度角化,致正常的葡萄串样结构发生改变,无法分泌睑脂,泪膜的稳定性遭受影响,故干眼加重<sup>[24]</sup>。不过也有国外相关研究表明 MGD 患者上下睑板之间的睑脂分泌等级和睑板腺缺失(MGL)之间的关系,结果表明虽然睑板腺缺失和睑脂分泌等级都与 MGD 有关,睑板腺缺失对 MGD 的影响不如睑脂分泌等级<sup>[25]</sup>;第二是糖尿病患者睑板腺感染伴皮脂溢,分泌大量黄白色泡沫状分泌物,造成排除不畅,开口堵塞,睑板腺中存在痤疮丙酸杆菌、表皮葡萄球菌、棒状杆菌以及金黄色葡萄球菌,大多可产

生分解睑板腺油脂的酯酶,这些酯酶能将脂质分解成多种脂肪酸,使睑板腺脂质成分改变,小剂量的游离脂肪酸是泪膜表面活性不可缺少的成分,但过量的游离脂肪酸则会通过皂化作用形成泡沫状分泌物,从而影响泪膜稳定性,导致泪膜崩解<sup>[23]</sup>。第三是国外学者通过研究 MGD 干眼患者的身体质量指数(BMI),空腹甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、葡萄糖和肌酐进行测定,结果表明高胆固醇与 MGD 呈正相关<sup>[26]</sup>。

## 3 中医病机

糖尿病干眼在中医眼科中可以被命名为“消渴病·白涩症”。陈淑惠<sup>[27]</sup>从古籍中发现了古人对干眼的认识,例如《证治准绳·神水将枯》:“乃火郁蒸膏泽,故精液不清,而珠不澄润,汁将内竭,虽有淫泪盈珠,亦不润泽”;《证治准绳·干涩昏花》:“乃劳瞻竭视,过虑多思,耽酒态燥之人,不忌房事,致伤神水”。古今医统·午后昏朦:“此因阴虚不足,滞而不行,血至午后也敛,而气不充其血故也,此皆阴虚肾弱”;《审视瑶函·白涩症》:“乃气分隐伏之火,脾肺络湿热,秋天多患此”等。并且从中医的角度探讨了干眼的病因病机,她认为干眼已阴虚为本,尤以肝肾亏虚为主,干眼的中医辨证施治主要有以下四型:①肝肾亏虚证、②肺阴不足证、③阴虚湿热证、④脾胃失司证。虽然现在国内对“消渴病·白涩症”的证型尚未达成共识,但对于“消渴病”的证型研究已达成共识,即阴虚热盛型、气阴两虚型、阴阳两虚型<sup>[28]</sup>。从阴虚的角度不难发现二者的相互关系,这也是糖尿病干眼发生率较高的原因。

## 4 问题与展望

糖尿病干眼是临床越来越常见的眼病之一,而我们在相关诊断和治疗上还有许多问题没有弄清。例如从糖尿病干眼的发病诱因来看,很多患者的发病诱因并不明确,还需要排除干扰因素进一步研究,以及各项生化指标与糖尿病干眼之间的相关性。明确了上述问题,我们将在治疗上更有方向性。目前对于糖尿病干眼的诊断尚无统一的标准,而治疗则需要较长的时间才能奏效,且需要长期的随访,并未找到从根本上解决糖尿病干眼的方法。

## 5 参考文献

[1] 冀垒兵.干眼发病机制及治疗研究进展[J].人民军医,2013,11:

- 1335-1337.
- [2] 周秀敏,胡蓉,雷澄. 糖尿病性干眼的流行现状及危险因素的调查[J]. 中国临床护理,2014,1:69-71.
- [3] 付智勇,王艳玲,王薇. 糖尿病患者干眼症的临床研究[J]. 临床和实验医学杂志,2010,17:1285-1287.
- [4] 高妍,刘新玲,李筱荣. 糖尿病患者眼表及泪液蛋白改变的临床分析[J]. 眼科新进展,2011,3:267-270.
- [5] 刘承. 2 型糖尿病患者干眼症发生情况及相关因素探讨[J]. 国际眼科杂志,2014,1:116-117.
- [6] 朱姝,贾卉. 2 型糖尿病与干眼症的相关性分析[J]. 眼科研究,2007,8:602-604.
- [7] 肖惠算. 漫谈维生素 A[J]. 现代养生,2012,7:62-63.
- [8] 张静. 2 型糖尿病患者干眼的临床观察[J]. 航空航天医学杂志,2014,8:1105-1106.
- [9] Li B, Sheng M, Xie L, et al. Tear proteomic analysis of patients with type 2 diabetes and dry eyes syndrome by two-dimensional nano-liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014,55:177-186.
- [10] 于海娟,张天资. 2 型糖尿病患者发生干眼症的机制和研究进展[J]. 当代医药论丛,2014,4:280-282.
- [11] Eom Y1, Choi KE, Kang SY, et al. Comparison of meibomian gland loss and expressed meibum grade between the upper and lower eyelids in patients with obstructive meibomian gland dysfunction[J]. Cornea,2014,33:448-452.
- [12] Finis D1, Pischel N, Schrader S, et al. Evaluation of lipid layer thickness measurement of the tear film as a diagnostic tool for Meibomian gland dysfunction[J]. Cornea,2013,32:1549-1553.
- [13] Arita R. Validity of noninvasive meibography systems: noncontact meibography equipped with a slit-lamp and a mobile pen-shaped meibograph[J]. Cornea,2013,32(Suppl):S65-S70.
- [14] 金姬,陈丽红,刘秀伦,等. 糖尿病患者泪膜功能的研究[J]. 中华眼科杂志,2003,1:13-16.
- [15] 高春玲,路风青. 眼科门诊干眼症的流行病学特征分析[J]. 山西医科大学学报,2011,8:667-669.
- [16] 石常宏,余金明,王继伟,等. 中国眼科门诊干眼的流行病学调查[J]. 中国初级卫生保健,2014,7:119-122.
- [17] 虎学君,杨得万,杨巧玲. 糖尿病 2 型患者干眼症发病相关因素分析[J]. 国际眼科杂志,2009,10:1916-1918.
- [18] 黄凤玲. 2 型糖尿病患者干眼症发病影响因素分析[J]. 河北医药,2012,7:1039-1040.
- [19] 李鹏,安晓,陈雪艺,等. 糖尿病患者干眼与眼表异常的相关分析[J]. 中国实用眼科杂志,2005,12:1275-1277.
- [20] 莫婷. 干眼患者睑板腺结构与功能的临床观察[D]. 湖北中医药大学,2013.
- [21] 阎峻. 睑板腺功能障碍性干眼的临床研究[J]. 当代医学,2011,34:98-99.
- [22] 杨梅红. 眼科门诊干眼症的流行病学调查及危险因素分析[J]. 中国当代医药,2012,32:175-178.
- [23] 高莹莹. 睑板腺功能异常研究进展[J]. 国外医学. 眼科学分册,2003,1:49-53.
- [24] Blackie CA1, Korb DR, Knop E, et al. Nonobvious obstructive meibomian gland dysfunction[J]. Cornea 2010,29:1333-1345.
- [25] Eom Y, Lee JS, Kang SY, et al. Correlation between quantitative measurements of tear film lipid layer thickness and meibomian gland loss in patients with obstructive meibomian gland dysfunction and normal controls[J]. Am Ophthalmol, 2013,155(6):1104-1110.
- [26] Antonio Pinna, Francesco Blasetti, Angelo Zinellu, et al. Meibomian gland dysfunction and hypercholesterolemia [J]. Ophthalmology,2013,120:2385-2389.
- [27] 陈淑惠. 干眼的中医证型及其影响因素的相关性分析[D]. 广州中医药大学,2007.
- [28] 谭凤,王化群,梁华燕. 糖尿病中医证型与客观指标相关性研究[J]. 中医药导报,2014,13:87-89.
- [29] 段俊国. 中西医结合眼科学[M]. 北京:中国中医药出版社,2013:132-133.
- [30] 朱奕睿,叶铎铭,李俊,等. 糖尿病眼表泪膜稳定性改变的临床特征研究[J]. 现代实用医学,2014,9:1153-1155.