

2 型糖尿病相关干眼发病机制的研究现状

郭建忠, 陈 胜

作者单位: (350003) 中国福建省福州市, 福建中医药大学附属第二人民医院眼科

作者简介: 郭建忠, 福建中医药大学在读硕士研究生, 研究方向: 眼表疾病。

通讯作者: 陈胜, 毕业于福建医科大学, 硕士, 副主任医师, 主任, 硕士研究生导师, 福建省中西医结合白内障近视研究所所长秘书, 福建省中西医结合眼科学会秘书, 福建省医学会眼科分会委员, 福建省激光学会委员, 研究方向: 白内障、近视. chenshengwang02@qq.com

收稿日期: 2018-03-19 修回日期: 2018-06-29

Research on the pathogenesis between type 2 diabetes mellitus and dry eye

Jian-Zhong Guo, Sheng Chen

Department of Ophthalmology, the Second People's Hospital Affiliated to Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350003, Fujian Province, China

Correspondence to: Sheng Chen. Department of Ophthalmology, the Second People's Hospital Affiliated to Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350003, Fujian Province, China. chenshengwang02@qq.com

Received: 2018-03-19 Accepted: 2018-06-29

Abstract

• Incidence rate of diabetes mellitus (DM) rises up obviously around the world. This disease can cause diabetic retinopathy, diabetic keratopathy, cataract, glaucoma, refractive changes, iridociliary disorder, dry eyes and other ophthalmic complications, which severely affect vision and even result in blindness. In recent years, with improvement of life quality, it is gradually frequent for diabetics to see ophthalmologist on account of sore eyes. This phenomenon has attracted attention of oculists, which is related to abnormal factors such as abnormal tear quality and quantity under diabetes condition, poor stability of tear film, rising of tear osmotic pressure, inflammatory response, cornea neurodegeneration, apoptosis, functional lesion of tarsus related to sex hormone. As over 90% of diabetics are diagnosed as type 2 diabetes mellitus (T2DM), this paper will summarize pathogenesis of dry eyes related to T2DM and offer theoretical foundation to clinical diagnosis and treatment.

• **KEYWORDS:** type 2 diabetes mellitus; dry eye; tear; pathogenesis

Citation: Guo JZ, Chen S. Research on the pathogenesis between type 2 diabetes mellitus and dry eye. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018;18(8):1424-1426

摘要

全世界范围内, 糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 的发病率呈明显上升趋势, DM 可引起糖尿病性视网膜病变、糖尿病性角膜病变、白内障、青光眼、屈光改变、虹膜睫状体病变及干眼等一系列眼部并发症, 严重地影响视力甚至失明。近年来, 随着生活质量提高, 以眼睛干涩为主诉至眼科门诊就诊的 DM 患者逐渐增多, 这引起了眼科医生的注意。这主要与 DM 条件下泪液的质与量异常、泪膜稳定性差、泪液渗透压升高、炎症反应、角膜神经退行性改变、细胞凋亡、性激素相关性睑板功能损害等异常因素有关。在 DM 患者中有超过 90% 的患者属于 2 型糖尿病 (T2DM), 现将 T2DM 相关干眼的发病机制进行归纳总结, 为临床诊断和治疗提供理论依据。

关键词: 2 型糖尿病; 干眼; 泪液; 发病机制

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2018.8.15

引用: 郭建忠, 陈胜. 2 型糖尿病相关干眼发病机制的研究现状. 国际眼科杂志 2018;18(8):1424-1426

0 引言

干眼是由于泪液的质或量或流体动力学异常引起的泪膜不稳定和 (或) 眼表损害, 从而导致眼表不适症状以及视功能障碍的一类疾病^[1]。干眼症的发生与环境、用眼习惯、多种局部或全身疾病等因素密切相关。糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 是由多种因素导致胰岛素分泌不足和 (或) 其生物作用缺陷, 以静脉血浆葡萄糖含量升高为临床特征的一组代谢性疾病^[2]。目前在全世界范围内, DM 的患病率、发病率和 DM 患者数量均呈明显上升趋势。尤其是我国糖尿病患者数量从 1980 年至 2016 年期间, 由 0.67% 直线飙升至 10.4%^[3]。其中超过 90% 属于 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM)。T2DM 可引起泪液分泌量减少和泪膜成分改变, 造成泪膜稳定性下降、炎症风险增高、角膜周围神经病变、睑板腺功能损害等一系列病理性改变, 从而导致干眼的发生。随着 T2DM 患者数量急剧上升, 以及对生活品质要求的提高, 越来越多的 T2DM 患者以眼睛干涩、烧灼感、畏光等干眼症状为主诉至眼科门诊就诊, 因此眼科工作人员也逐渐开始重视本病。本文将对 T2DM 相关干眼的发病机制进行综述。

1 2 型糖尿病相关干眼的发病机制

1.1 泪液成分与泪膜稳定性和渗透压的改变 国外许多学者^[4]研究认为, T2DM 可以通过多种方式影响泪膜, 包括泪液成分异常、泪膜稳定性下降、眼表渗透压升高等因素, 研究发现所有泪膜参数与 T2DM 发病持续时间呈负相

关。Imam 等^[5]认为泪膜是一块完整的胶体,主要由结膜杯状细胞分泌的黏蛋白组成,当黏蛋白溶解于泪液后,溶解的泪液中的含水量高达 90%,同时含有部分蛋白质、小分子有机物和电解质等物质;研究表明黏蛋白减少会影响蛋白溶解后泪膜中的水分储存,所以,即使黏蛋白在泪膜中的含量仅占 2.5%~5%,仍然对保持完整的泪膜功能及维持舒适的眼表环境具有极其重要的作用;结膜杯状细胞破坏后眼表黏蛋白含量减少,水分储存减少,因而容易诱发干眼症。李婷等^[6]认为 T2DM 患者角结膜上皮损害导致结膜杯状细胞减少,进一步使结膜杯状细胞分泌的黏蛋白减少,泪膜含水量下降,造成泪膜稳定性下降;同时, T2DM 患者在高血糖状态下细胞内葡萄糖含量升高,葡萄糖在细胞内通过还原反应生成山梨醇,细胞内储存过多山梨醇会引起渗透压升高,进一步导致细胞水肿,影响细胞正常生理功能;眼表细胞受到山梨醇的影响出现细胞功能抑制甚至破坏,导致副泪腺结构和功能异常,使泪液分泌量下降,这是 T2DM 诱发干眼症的发病机制之一。T2DM 患者的眼表处于高血糖状态,会抑制结膜杯状细胞的增殖,导致结膜杯状细胞密度下降,使眼表泪液和黏蛋白分泌减少,最终导致患者泪膜成分异常和稳定性下降,因而 T2DM 患者泪膜破裂时间(BUT)较常人明显缩短^[5]。王露萍等^[7]通过对 T2DM 患者糖化血红蛋白(HbA1c)水平与 BUT、泪液分泌试验(SIt)相关性的研究发现, HbA1c 水平与干眼症的发病率及病情轻重呈正相关, HbA1c 控制欠佳的 T2DM 患者的 BUT 与 SIt 参数均明显低于控制稳定组。黄小荣等^[8]分析 T2DM 患者降糖治疗前后 BUT 发现,维持正常血糖一段时间后,患者 BUT 明显延长。T2DM 患者降糖治疗后, HbA1c 控制稳定,可使角膜细胞脱离高糖环境,干眼症状随之得到改善。Rocha 等^[9]通过对泪膜中胰岛素含量的测定和分析研究,发现胰岛素在眼表可以促进代谢和有丝分裂;由于眼表分泌的胰岛素半衰期短,而 T2DM 合并干眼症患者泪液中胰岛素减少,所以在 T2DM 患者的泪膜中难以保持其满意的胰岛素水平和功能,导致泪膜稳定性下降,因此泪液成分中胰岛素水平下降可能是导致泪膜稳定性差的影响因素之一。

1.2 炎症反应 许多学者认为眼表的炎症反应是影响干眼症的重要因素之一,干眼症的严重程度、病程长短、治疗效果都与炎症因素密切相关。Yoon 等^[10]研究显示,在干眼症患者的泪液和结膜上皮细胞中的 IL-1 α 、IL-6、IL-8、TNF- α 和 TNF- β 等细胞因子含量较正常人群明显增加,其表达也更加亢进,而且与干眼症的严重程度呈正相关,这与结膜杯状细胞分泌乳铁蛋白(LF)减少有关。LF 是一种具有抗感染、抗氧化和调节免疫系统等作用的糖蛋白,主要由乳腺上皮细胞分泌,分布于球结膜的结膜上皮层内的杯状细胞,也可以分泌少量 LF 和胶液,对于维持湿润的眼表环境极为重要,但是炎症细胞表达增强,破坏了杯状细胞,使结膜杯状细胞数量减少、功能损害,从而容易诱发或加重干眼症。研究发现干眼症患者的眼表组织淋巴细胞浸润明显,浸润的淋巴细胞可分泌致炎因子,并逐步扩大炎症的范围和严重程度,炎症刺激结膜杯状细胞使泪腺中的 LF 分泌减少,泪膜中含水量降低,导致干眼症的发生^[11]。沈乎醒等^[12]认为 T2DM 患者血液和泪液中的血糖值均升高,使眼表处于容易被炎症感染的状态,这是诱发干眼症发病机制的关键因素之一。

1.3 角膜周围神经病变 Stem 等^[13]发现 T2DM 可引起角

膜周围神经退行性病变, T2DM 患者的角膜神经长度明显低于正常人群。随着 T2DM 病程的发展, T2DM 患者神经病变的发病概率明显增加,累及角膜周围神经则可导致角膜敏感度降低,瞬目次数减少,泪液蒸发过多,使泪膜稳定性进一步降低^[14]。角膜是人体神经分布最为密集的支配部位之一,角膜的感觉神经末梢是泪液分泌反射弧的启动点和重要组成部分,对于刺激泪液分泌、调节瞬目反射、维持角膜上皮的完整性和营养角膜细胞等方面都具有重要的作用^[15]。王金华^[15]认为泪腺分泌受到多种因素的调控,而神经调节是其中重要的一个环节;具有调节泪腺功能的神经主要包括副交感神经、交感神经(传出)和感觉神经(传入),这些神经受损容易引起泪腺的分泌功能受到抑制。T2DM 患者因角膜周围神经病变而损害角膜正常的生理功能,导致角膜接受外界刺激的能力下降,眼表对干燥感觉减退,眼表不适症状对泪腺的刺激减少,因此泪腺分泌泪液减少^[6]。因此, T2DM 患者在高血糖状态下角结膜知觉能力下降对泪腺刺激减少引起的泪液分泌不足和瞬目次数减少引起的泪液蒸发增加,可能是角膜周围神经病变引起干眼症的主要发病机制^[16]。

1.4 细胞凋亡 细胞凋亡是由基因控制的一种主动性、程序化的细胞生理性死亡,对维持内环境稳定和保持机体正常生理功能具有重要作用;虽然细胞凋亡对于大多组织是一种有益机制,但是眼表结膜上皮细胞的凋亡是发生干眼症的一项重要发病机制^[17]。卢迪等^[18]通过实验研究结果显示, T2DM 患者结膜上皮细胞转化生长因子- β 1(TGF- β 1)和核转录因子- κ B(NF- κ B)的表达较正常人群明显升高,而且 T2DM 患者 TGF- β 1 和 NF- κ B 的表达与泪膜功能的各项参数呈负相关; T2DM 患者的结膜上皮细胞活细胞百分率下降,而其凋亡指数则明显升高。T2DM 患者结膜杯状细胞的凋亡增加,其数量下降导致其分泌的黏蛋白缺乏,降低眼表亲水性,而眼表组织中的淋巴细胞凋亡反而受到抑制,淋巴细胞浸润加重了炎症反应^[19]。T2DM 患者的眼表存在大量的凋亡细胞,凋亡细胞促进凋亡因子与致炎因子的表达,增加可激活凋亡通路,导致泪膜参数改变,可影响结膜组织正常的结构和功能,使 T2DM 患者更容易发生干眼症^[17]。说明在凋亡细胞诱导下结膜杯状细胞凋亡增多和炎症刺激增加可能会提高 T2DM 患者干眼症的发病概率和严重程度。

1.5 性激素相关性睑板腺功能损害 大量研究数据结果显示,性激素水平的改变对眼表组织正常的生理结构和功能产生一定影响,引起泪液质或量的改变,进一步导致泪膜的功能和结构发生异常,最终引起眼表组织的病理性改变。国外一项研究发现,36.5%的 DM 患者存在性腺功能减退,较正常人明显升高,说明 T2DM 患者容易发生性腺功能减退^[20]。主要与雄激素和雌激素对泪膜与睑板腺等眼表组织的影响有关^[21]。

1.5.1 干眼与雄激素的相关性 雄激素对睑板腺功能影响可能是其引起干眼症的主要因素。无论男女,体内的雄激素含量都会随着年龄的增长呈下降趋势。Schirra 等^[22]实验发现,雄激素治疗组中甲羟戊酸激酶、甲羟戊酸焦磷酸脱羧酶、鲨烯环氧化物、磷酸甲羟戊酸激酶、焦磷酸合成酶、异戊二烯焦磷酸异构酶、7-甾醇还原酶的 mRNA 的表达水平相对于对照组明显增高,这些都是合成胆固醇所需要的酶,因此雄激素对睑板腺中胆固醇的合成可能有促进作用。刘丹等^[23]认为雄激素可以控制脂质分泌量,眼表

脂质水平充足可维持正常的睑板腺组织结构和生理功能,因此内源性雄激素水平降低导致睑板腺功能障碍可能与其脂质分泌不足密切相关,主要表现为泪液蒸发过快、BUT 缩短以及泪膜稳定性下降等蒸发过强型干眼的临床症状。崔仁杰等^[24]研究显示 T2DM 患者睾丸间质细胞体积缩小,数量减少,导致睾酮分泌减少;T2DM 患者的睾丸间质细胞在体外培养的结果显示,雄激素的合成及分泌功能均明显受到抑制。

1.5.2 干眼与雌激素的相关性 女性体内的雌激素主要由卵巢合成及分泌。主要包括雌二醇(E2)、雌三醇(E3)、雌酮(E1),其中雌二醇的活性最高;研究显示绝经后女性干眼的发病率升高,明显高于男性及年轻女性,可能与其卵巢功能减退有关,卵巢功能下降后,其合成及分泌雌激素的功能降低,导致雌激素水平明显下降^[25]。Golebiowski 等^[26]研究发现,绝经后女性血清中雌激素含量降低会引起睑缘和泪膜分泌的脂质减少,造成睑板腺组织结构和功能异常,导致泪液蒸发过度,最终发生干眼症。Iwasa 等^[27]通过实验发现雌激素水平降低可导致单核细胞趋化蛋白-1 和泪腺促炎因子的生成增加,这些炎症因子表达使得眼表处于炎症环境下,进而导致干眼症的发生。Mauvais-Jarvis 等^[28]应用啮齿类动物模型实验发现雌激素缺乏可以改变机体胰岛α敏感性,并且患 T2DM 的几率明显升高。女性绝经后,每增加 1a,患糖耐量异常的发生率增加 6%^[29]。以上研究说明,体内雌激素水平下降后发生 T2DM 的可能性升高,并且雌激素异常可导致睑板腺功能异常、加重炎症反应,这可能是雌激素与 T2DM 相关干眼症发生的影响因素。

2 小结

综上所述,随着 T2DM 患者数量与日俱增,T2DM 相关干眼症逐渐受到临床医生的重视,帮助患者改善干眼症状,延缓干眼症进展,提高生活品质成为眼科医生又一项重任。T2DM 相关干眼症的发病机制主要包括泪液成分、泪膜稳定性和渗透压改变、炎症刺激、角膜周围神经病变、细胞凋亡、性激素水平改变。在大多数干眼症患者中,这些因素并非单独存在,而是两种甚至多种因素共同存在,而且干眼症的病情严重程度与 T2DM 患者血糖控制情况、病程长短相关。因此对于 T2DM 患者,尤其是血糖控制欠佳、病程较长的患者,除了定期检查眼底外,还应该注重干眼症相关的常规检查,及时发现及治疗干眼症。本文旨在通过对 T2DM 相关干眼的发病机制进行归纳总结,为临床诊断和治疗提供理论依据。

参考文献

1 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
2 李筱荣,刘巨平. 重视糖尿病眼部并发症的诊断和治疗. 中华实验眼科杂志 2017;35(7):577-580
3 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版). 中国实用内科杂志 2018;38(4):292-344
4 Eissa IM, Khalil NM, El-Gendy HA. A Controlled Study on the Correlation between Tear Film Volume and Tear Film Stability in Diabetic Patients. *J Ophthalmol* 2016;2016(4):5465272
5 Imam S, Elagin RB, Jaume JC. Diabetes-associated dry eye syndrome in a new humanized transgenic model of type 1 diabetes. *Mol Vis* 2013;19(10):1259-1267
6 李婷,宋艳. 2 型糖尿病患者泪膜功能变化的临床研究. 中华眼科医学杂志(电子版) 2015;5(4):202-204

7 王露萍,吴欣怡. 2 型糖尿病患者糖化血红蛋白水平对干眼症的影响. 山东大学耳鼻喉眼学报 2015;29(6):71-73,77
8 黄小荣,鞠长年. 糖尿病患者降糖治疗前后泪膜功能变化临床分析. 现代医药卫生 2007;23(21):3258-3259
9 Rocha EM, Cunha DA, Carneiro EM, et al. Identification of insulin in the tear film and insulin receptor and IGF-1 receptor on the human ocular surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43(4):963-967
10 Yoon KC, Jeong IY, Park YG, et al. Interleukin-6 and tumor necrosis factor-α levels in tears of patients with dry eye syndrome. *Cornea* 2007;26(4):431-437
11 Tan X, Sun S, Liu Y, et al. Analysis of Th17-associated cytokines in tears of patients with dry eye syndrome. *Eye (Lond)* 2014;28(5):608-613
12 沈乎醒,高卫萍. 2 型糖尿病发生干眼的相关因素分析. 国际眼科杂志 2018;18(1):126-129
13 Stem MS, Hussain M, Lentz SI, et al. Differential reduction in corneal nerve fiber length in patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2014;28(5):658-661
14 Li B, Sheng M, Li J, et al. Tear proteomic analysis of Sjögren syndrome patients with dry eye syndrome by two-dimensional-nano-liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. *Sci Rep* 2014;4(4):5772
15 王金华. 2 型糖尿病干眼症患者发病机制的研究进展. 江西医药 2015;50(2):185-187
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 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. 当代医药论丛 2014;12(4):280-282
18 卢迪,金龙山,李文吉,等. 2 型糖尿病患者结膜上皮细胞凋亡及炎症状态分析. 中国实用眼科杂志 2010;28(6):591-593
19 张正,李银花,丁亚丽,等. 干眼症的发病机制及治疗现状. 中华眼科医学杂志(电子版) 2014;4(2):44-46
20 曹琳,郑仁东,刘克冕,等. 男性 2 型糖尿病患者合并低促性腺激素性性腺功能减退的临床观察. 中国糖尿病杂志 2017;25(5):436-439
21 林通,龚岚. 性激素与干眼的相关性研究进展. 中华眼科杂志 2014;50(1):65-68
22 Schirra F, Richards SM, Sullivan DA. Androgen influence on cholesterogenic enzyme mRNA levels in the mouse meibomian gland. *Curr Eye Res* 2007;32(5):393-398
23 刘丹,郭纯刚,李秀惠,等. 性激素在干眼发病中作用的研究概述. 中国中医眼科杂志 2013;23(4):306-308
24 崔仁杰,傅强,包玉倩. 2 型糖尿病男性患者性功能及性激素水平的临床研究. 中国糖尿病杂志 2013;21(12):1108-1111
25 蔡雯婷,于靖. 雌激素在绝经后干眼治疗中的研究进展. 同济大学学报:医学版 2017;38(5):119-122
26 Golebiowski B, Badarudin N, Eden J, et al. Does endogenous serum oestrogen play a role in meibomian gland dysfunction in postmenopausal women with dry eye? *Br J Ophthalmol* 2017;101(2):218-222
27 Iwasa A, Arakaki R, Honma N, et al. Aromatase controls Sjögren syndrome-like lesions through monocyte chemotactic protein-1 in target organ and adipose tissue-associated macrophages. *Am J Pathol* 2015;185(1):151-161
28 Mauvais-Jarvis F, Clegg DJ, Hevener AL. The role of estrogens in control of energy balance and glucose homeostasis. *Endocr Rev* 2013;34(3):309-338
29 Ades PA, Savage PD, Marney AM, et al. Remission of recently diagnosed type 2 diabetes mellitus with weight loss and exercise. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2015;35(3):193-197