

糖尿病 2 型患者干眼症发病相关因素分析

虎学君¹, 杨得万², 杨巧玲¹

作者单位:¹(750021)中国宁夏回族自治区银川市,宁夏人民医院眼科;²(751300)中国宁夏回族自治区同心县人民医院眼科

作者简介:虎学君,硕士研究生,研究方向:眼表疾病。

通讯作者:虎学君.huxuejun-123@163.com

收稿日期:2009-04-30 修回日期:2009-09-10

Analysis of the pathogeny of dry eye in type 2 diabetic patients

Xue-Jun Hu¹, De-Wan Yang², Qiao-Ling Yang¹

¹Department of Ophthalmology, Ningxia People's Hospital, Yinchuan 750021, Ningxia Hui Autonomous Region, China; ²Department of Ophthalmology, Tongxin People's Hospital, Tongxin 751300, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Correspondence to: Xue-Jun Hu. Department of Ophthalmology, Ningxia People's Hospital, Yinchuan 750021, Ningxia Hui Autonomous Region, China. huxuejun-123@163.com

Received:2009-04-30 Accepted:2009-09-10

Abstract

• AIM: To explore the relationship between multivariate ocular factors and the development of dry eye in type 2 diabetes mellitus.

• METHODS: Fifty cases with type 2 diabetes mellitus were selected and evaluated with the staining with fluorescein sodium on cornea and the tears ferning, a series of ocular testing of the Schirmer I, the tears film stability, the grade of squamous metaplasia, the goblet cell density. A questionnaire about dry eye was surveyed. One-way and multivariate non-conditional logistic regression analysis were used to analyze the relation between multivariate ocular factors and the development of dry eye in type 2 diabetes mellitus.

• RESULTS: The decrease of basal tears secretion ($P = 0.012$, OR = 6.792), the unstable tears film ($P = 0.043$, OR = 4.713) and lower goblet cell density ($P = 0.024$, OR = 0.400) had positive relationship with the development of dry eye in type 2 diabetes mellitus.

• CONCLUSION: Our data shows that the unstable tear film, the decrease of basal tears secretion and lower goblet cell density might play a role in the development of dry eye in type 2 diabetes mellitus.

• KEYWORDS: type 2 diabetes mellitus; dry eye; cause of disease; non-conditional logistic regression analysis

Hu XJ, Yang DW, Yang QL. Analysis of the pathogeny of dry eye in type 2 diabetic patients. *Int J Ophthalmol (Guoji Yanke Zazhi)* 2009;9(10):1916-1918

摘要

目的:探讨多种眼表因素异常在糖尿病患者干眼症发病中的作用。

方法:50例2型糖尿病患者存在的干眼症状及有关的眼表因素(角膜上皮完整性、泪液基础分泌、泪膜稳定性、结膜上皮鳞状化生程度、杯状细胞密度)检查结果量化后进行单因素及多因素的非条件 Logistic 回归分析。

结果:泪液基础分泌量减少($P = 0.012$, OR = 6.792),泪膜稳定性下降($P = 0.043$, OR = 4.713),结膜杯状细胞密度下降($P = 0.024$, OR = 0.400)与糖尿病患者干眼症发生呈显著正相关,差异有统计学意义。

结论:泪膜稳定性下降、泪液基础分泌量减少及杯状细胞密度下降在2型糖尿病患者干眼症的发病中起一定作用。

关键词:糖尿病2型;干眼症;发病因素;非条件 Logistic 回归分析

DOI:10.3969/j.issn.1672-5123.2009.10.024

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.国际眼科杂志2009;9(10):1916-1918

0 引言

我国糖尿病的患病率在3%以上,患糖尿病的患者数估计已达5000万左右^[1],他们的健康状况日益引起关注。目前的研究发现,干眼症及其他眼表疾病在糖尿病患者中有较高的发病率^[2]。最近研究认为,眼表面的改变、基于免疫的炎症反应、细胞凋亡、性激素水平的降低是干眼症发生发展的主要因素^[3],然而各因素之间的联系或因果关系尚未完全明了。由于糖尿病患者干眼症的发生与眼表结构、功能异常有着密切的联系,仅通过单因素分析难以平衡因素间的相互影响。为此,我们采用非条件多因素 Logistic 回归分析方法综合分析50例糖尿病患者的干眼症状和各项眼表因素的检测数据,旨在探讨眼表因素异常在糖尿病患者干眼症发生中的作用及其发病机制,为相应的治疗措施提供参考依据。

1 对象和方法

1.1 对象 2007-02/09宁夏人民医院眼科及内分泌科治疗的患者。根据1998年WHO糖尿病诊断标准(外周静脉血浆血糖浓度,空腹 ≥ 7.0 mmol/L或服糖后2h ≥ 11.1 mmol/L),选择就诊于我院内分泌科的2型糖尿病患者50例,其中男31例,女19例,平均年龄 67.25 ± 7.24 岁。纳入标准:DM病史 ≥ 5 a,GHbA_{1c} $\geq 7.0\%$;近2mo内无急性结膜炎、急慢性角膜炎和青光眼;无角膜接触镜配戴史;无眼部激光或其他眼部手术操作史;无眼外伤病史;全身无其他影响泪液分泌的疾病(如甲状腺功能亢进);0.5a内未使用阿托品、新斯的明、人工泪液等影响泪液分泌的药物;2wk内无感冒。

表 1 结膜上皮鳞状化分级

| 分级 | 杯状细胞 | | | 非杯状上皮细胞 | | | | |
|-----|---------|------|--------|----------|------|-----|---------------|-------------|
| | 大小形态 | 密度 | PAS 染色 | 大小形态 | 胞质染色 | 核大小 | N/C | 其他 |
| 0 级 | 大而圆 | 大量 | 强烈 | 小而圆 | 嗜曙红色 | 大 | 1 : 2 | 嗜碱性核 |
| 1 级 | 大而圆 | 减少 | 强烈 | 轻度变大, 多形 | 嗜曙红色 | 小 | 1 : 3 | NS |
| 2 级 | 小, 边界不清 | 严重减少 | 着色差 | 变大, 多形 | 多变 | 小 | 1 : 4 ~ 1 : 5 | 可呈多核状 |
| 3 级 | NS | 极少 | NS | 变大, 多形 | 嗜碱性 | 小 | > 1 : 6 | 核固缩, 大量无核细胞 |

表 2 变量含义及数量化

| 变量名 | 含义 | 数量化方法 |
|-----|-------------|---|
| X1 | 年龄(岁) | < 60 = 1; 60 ~ 69 = 2; 70 ~ 79 = 3; ≥ 80 = 4 |
| X2 | 泪液基础分泌量(mm) | ≤ 10 = 1; > 10 = 0 |
| X3 | 角膜荧光素染色(个) | 阳性 = 1; 阴性 = 0 |
| X4 | 泪膜破裂时间(s) | ≤ 10 = 1; > 10 = 0 |
| X5 | 结膜鳞状化生级别 | 正常 = 0; 轻度 = 1; 中度 = 2; 重度 = 3 |
| X6 | 结膜杯状细胞密度 | < 60 = 1; 60 ~ 79 = 2; 80 ~ 99 = 3; ≥ 100 = 4 |

表 3 糖尿病干眼发生因素的单因素分析

| 相关因素 | 回归系数(β) | 标准误(SE) | P 值 | OR 值 |
|----------|---------|---------|-------|-------|
| 泪液基础分泌量 | 1.466 | 0.651 | 0.017 | 4.333 |
| 角膜荧光素染色 | 1.685 | 0.622 | 0.008 | 5.250 |
| 泪膜破裂时间 | 1.708 | 0.653 | 0.009 | 5.520 |
| 结膜鳞状化生级别 | -0.241 | 0.285 | 0.397 | 0.786 |
| 结膜杯状细胞密度 | -0.960 | 0.354 | 0.007 | 0.383 |

表 4 糖尿病干眼发生因素的多因素分析

| 相关因素 | 回归系数(β) | 标准误(SE) | P 值 | OR 值 |
|----------|---------|---------|-------|-------|
| 年龄 | -0.241 | 0.285 | 0.397 | 0.786 |
| 泪液基础分泌量 | 1.906 | 0.760 | 0.012 | 6.792 |
| 角膜荧光素染色 | -- | -- | -- | -- |
| 泪膜破裂时间 | 1.550 | 0.766 | 0.043 | 4.713 |
| 结膜鳞状化生级别 | -- | -- | -- | -- |
| 结膜杯状细胞密度 | -0.917 | 0.406 | 0.024 | 0.4 |

1.2 干眼症状的判定 采用美国干眼流行病学调查的干眼症状判断标准:眼干、异物感、烧灼感、眼红、睫毛上有碎屑、晨起睁眼困难,规定其中一项或多项经常出现或一直持续即诊断为干眼^[4]。

1.3 眼表因素指标测定

1.3.1 泪液基础分泌试验 泪液基础分泌试验(Schirmer I test, S I t)用于反映泪液基础分泌量。检查方法为:用泪液分泌测试滤纸,首端于折线标记处反折置于下眼睑中外部 1/3 交界处的睑结膜上,另一端自然下垂,嘱患者向下看或轻轻地闭眼,5min 后取出滤纸条,测量滤纸泪液浸湿长度。判定标准 S I t > 10mm 为检测结果阴性, S I t ≤ 10mm 为检测结果阳性。

1.3.2 角膜荧光素 角膜荧光素(fluorescein)染色用于观察角膜上皮的连续性。10g/L 荧光素钠眼液(本院制剂室配制)1 滴(20μL)点眼后观察角膜荧光素染色情况。荧光素染色阳性反映角膜上皮缺损(不连续),平分方法将角膜分为 4 个象限,规定无染色为 0,有染色则分轻、中、重 3 级,依次为 1,2,3 分,因此共 0 ~ 12 分。

1.3.3 泪膜破裂时间 泪膜破裂时间(tear breakup time, BUT)反映泪膜的稳定性。检查方法为:在被检查者结膜

囊内滴一滴 10g/L 荧光素钠眼液(本院制剂室配制),嘱患者眨眼,从最后一次瞬目后睁眼至角膜出现第一个黑斑的时间为 BUT。要求均在同一暗室、同一裂隙灯下(亮度固定)、同一人测量、同一秒钟,重复 3 次,取平均值。BUT > 10s 为检测结果阴性, BUT ≤ 10s 为检测结果阳性,表示泪膜不稳定。

1.3.4 结膜印迹细胞学 结膜印迹细胞学(impression cytology)检查目的在于了解眼表上皮细胞的病理及病理生理变化。取材时嘱被检者向相反方向注视,将醋酸纤维素膜(购于上海苏豪智能系统有限公司)轻轻压向结膜,取下醋酸纤维素膜后用无水乙醇固定 10min 后置于-80℃冰箱保存待集中染色后镜下观察上皮细胞的连接,胞核、胞质的颜色,上皮细胞角化,杯状细胞数等,然后进行分级。结膜上皮鳞状化程度根据 Nelson 分级标准^[5]进行分级(表 1)。

统计学分析:以干眼症状阳性为因变量,以所选择的眼表因素为自变量,并数量化(表 2)。采用 SPSS 10.0 for Windows 统计软件包进行单因素非条件 Logistic 回归分析,并进一步行多因素非条件 Logistic 回归分析。

2 结果

2.1 单因素非条件 Logistic 回归分析结果 所选择的5个眼表因素与糖尿病干眼症发生呈显著正相关的有:泪液基础分泌量减少,泪膜稳定性下降($BUT \leq 10s$)、结膜杯状细胞密度下降和角膜上皮异常(荧光素着染)(表3)。

2.2 多因素非条件 logistic 回归分析结果 将年龄作为混杂因素同其他因素一起引入 Logistic 回归方程,将6个变量采用一次性进入的方式进行多因素非条件 Logistic 回归分析。结果表明,依据 $P < 0.05$ 最终进入主效应模型影响糖尿病患者发生于干眼症的眼表因素为:泪液基础分泌量减少、泪膜稳定性下降($BUT \leq 10s$)、结膜杯状细胞密度减少。从 OR 值来看,泪液基础分泌量减少的影响作用更显著(OR 值为 6.792)(表4)。

3 讨论

糖尿病患者发生于干眼症的机制目前尚不清楚。已知泪膜和眼表因素的异常均可引起干眼症,包括泪液分泌量的减少、泪膜构成异常、泪膜稳定性下降、角膜上皮不完整改变等,即干眼症的发生受多重因素以及它们之间相互作用的影响,仅通过单因素分析难以平衡因素间的相互影响。多因素 Logistic 回归分析在疾病病因的多因素分析中有着较多的优点,适用于从多个危险因素中筛选关系较为密切的因素,并能对因素间的交互作用作深入分析,还可以合理的控制混杂因素的影响,得到校正后优势比的估计值和可信区间。本研究结果提示,在多因素非条件 Logistic 回归模型中泪液基础分泌量的减少($\leq 10mm/5min$)、泪膜稳定性下降($BUT \leq 10s$)和结膜杯状细胞密度减少经其他因素校正后仍与糖尿病干眼的发生呈正相关,差异有统计学意义。泪液基础分泌主要来自副泪腺如结膜腺中的 Krause 和 Wolfring 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^[6]。机制可能是高糖状态下,角膜感觉神经障碍导致流泪反射的传入路径受阻。另有间接证据显示口服醛糖还原酶抑制剂后糖尿病患者的基础泪液分泌量增加^[7],提示可能存在副泪腺分泌障碍。具体作用机制目前尚不明确。泪膜被看成是一层水化的黏液胶体膜^[8],眼表黏蛋白是泪膜成分中的胶样糖蛋白,其功能在于将泪液水液层固定于其下的结膜和角膜上皮表面,形成凝胶^[3],从而稳定泪膜。由于患糖尿病后球结膜杯状细胞密度下降^[9],黏蛋白的分泌减少,泪膜可能因此而不稳定,从而导致破裂时间缩短。此外黏蛋白还具有亲水性,保存泪液水分,防止眼表干燥的

功能^[10]。泪道狭窄的患者的泪道上皮黏蛋白的表达减少,提示黏蛋白可能具有促进泪液排出的功能^[10]。由此可见,糖尿病患者结膜杯状细胞密度下降导致黏蛋白分泌减少,而后的缺乏又是泪液分泌不足和泪膜不稳定的原因。目前干眼症的治疗主要是应用人工泪液或者利用泪小点栓塞保存患者本身的泪液。这些措施长期效果均不理想。近年的研究证实了黏蛋白在维持泪膜稳定性、保护眼表等各方面的重要作用。对于黏蛋白缺乏的疾病,应该从补充黏蛋白和促进黏蛋白分泌两方面进行治疗。动物实验已经证明^[11],局部应用含有黏蛋白的滴眼液可以促进角膜外伤后的上皮愈合,同时也有许多关于调节眼表黏蛋白分泌的药物研究。但从改善粘蛋白着手进行治疗的药物尚未在临床应用。

由于本研究受临床检测手段、方法的限制,未能对其他一些与糖尿病干眼症发生可能有关的眼表因素诸如泪液蛋白成分、泪膜脂质异常、基于免疫的炎症反应、细胞凋亡、性激素水平等进行综合分析。今后随着监测方法的不断完善和检测手段的改进,可以更好、更全面地研究糖尿病干眼症发生的机制,为相应的临床治疗措施提供参考依据。

参考文献

- 1 施秉华. 再谈糖尿病的发病情况及危害性. 糖尿病新世界 2007; (2):20-21
- 2 Kaiserman I, Kaiserman N, Naker S, et al. Dry eye in diabetic patients. *Am J Ophthalmol* 2005;139(3):498-503
- 3 葛坚. 眼科学. 北京:人民卫生出版社 2005:140-141
- 4 刘祖国. 眼表疾病学. 北京:人民卫生出版社 2003:288-289
- 5 Nelson JD. Impression cytology. *Cornea* 1988;7(1):71-81
- 6 Dogrn M, Katakami C, Inoue M. Tear function and ocular surface changes in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Ophthalmology* 2001; 586-592
- 7 Fujishima H, Shimazaki J, Yagi Y, et al. Improvement of corneal sensation and tear dynamics in diabetic patients by oral aldose reductase inhibitor. *Cornea* 1996;15(4):368-375
- 8 Audouin C. The pathology of dry eye. *Surv Ophthalmol* 2001;211-220
- 9 Goebbels. Tear secretion and tear film function in insulin dependent diabetics. *Br J Ophthalmol* 2000;4(1):19-21
- 10 李海燕, 庞国祥. 眼表粘蛋白的研究进展. 国外医学眼科学分册 2004;28(3):150-151
- 11 Shigermitsu T, Shimizu Y, Majima Y. Effects of mucin ophthalmic solution on epithelial wound healing in rabbit cornea. *Ophthalmic Res* 1997;29:61-65