

文章编号 1006-8147(2018)06-0545-04

论 著

2型糖尿病患者睑板腺形态与功能的改变及其对眼表的影响

梁伟彦^{1,2}, 赵少贞³

(1.天津医科大学研究生院,天津 300070;2.天津爱尔眼科医院综合科,天津 300384,3.天津医科大学眼科医院屈光与屈光与角膜病科,天津 300384)

摘要 目的:探讨2型糖尿病患者睑板腺形态与功能的改变及其对眼表的影响。方法:收集自2016年9月-2017年9月就诊于我院门诊已确诊的2型糖尿病患者128例作为试验组,于同一时间段在我院就诊的白内障患者130例作为对照组,分别比较试验组与对照组间的眼表症状评分、非侵入式泪膜破裂时间、睑板腺缺失面积评分分级、睑板腺开口堵塞程度评分及睑板腺分泌物性状评分。结果:试验组患者OSDI评分为(25.12±12.24),明显高于对照组(11.12±8.48),差异有统计学意义($Z=-6.018, P<0.001$);试验组NI-BUT(3.86±2.60 s)明显短于对照组(8.96±4.74 s),差异具有统计学意义($Z=-7.632, P<0.001$);试验组中59.37%的患者存在睑板腺缺失,明显多于对照组38.46%;试验组患者睑板腺缺失面积评分明显高于对照组,差异具有统计学意义($Z=-3.865, P<0.001$);睑板腺开口堵塞评分试验组(1.89±0.87)明显高于对照组(0.84±0.72),差异均具有统计学意义($Z=-8.413, P<0.001$)。试验组睑板腺分泌物评分为(1.46±0.68),明显高于对照组(0.82±0.63),差异具有统计学意义($Z=-8.761, P<0.001$)。结论:2型糖尿病患者出现眼表功能改变及眼部不适症状的概率远远高于非糖尿病人群,且与非糖尿病患者相比,糖尿病患者中干眼的症状程度较重,睑板腺形态及功能出现异常的比例以及异常的程度也较非糖尿病患者明显升高。

关键词 2型糖尿病;睑板腺;眼表;眼表综合分析仪

中图分类号 R777.13

文献标志码 A

Changes in meibomian glands morphology and function and its effect on ocular surface in patients with type 2 diabetes

LIANG Wei-yan^{1,2}, ZHAO Shao-zhen³

(1. Graduate School, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. Department of General, Tianjin Aier Eye Hospital, Tianjin 300384, China; 3. Department of Refraction and Corneal Disease, Tianjin Medical University Eye Hospital, Tianjin 300384, China)

Abstract Objective: To investigate the changes of morphology and function of meibomian glands in type 2 diabetic patients and its influence on ocular surface. **Methods:** A total of 128 type 2 diabetic patients diagnosed in our hospital from September 2016 to September 2017 were selected as the trial group. One-hundred of thirty cataract patients treated in our hospital during the same period were served as the control group. The ocular symptom scores, noninvasive tear film break-up time, meibomian glands loss area grading, meibomian glands opening blockage score and meibomian glands secretion trait scores were compared between the trial group and the control group respectively. **Results:** The Ocular Surface Disease Index (OSDI) score of the trial group was (25.12 ± 12.24), which was significantly higher than that of the control group (11.12 ± 8.48), and the difference was statistically significant ($Z = -6.018, P < 0.001$); the noninvasive tear film break-up time was significantly shorter than that of the control group (8.96 ± 4.74 s) ($Z = -7.632, P < 0.001$). The meibomian glands loss in 59.37% of the patients in the trial group was significantly higher than that in the control group (38.46%) ($Z = -3.865, P < 0.001$). Meibomian glands opening blockage score of trial group (1.89 ± 0.87) was significantly higher than that of the control group (0.84 ± 0.72). The differences were statistically significant ($Z = -8.413, P < 0.001$). Meibomian glands secretion score (1.46 ± 0.68) in the trial group was also significantly higher than that in the control group (0.82 ± 0.63), and the difference was statistically significant ($Z = -8.761, P < 0.001$). **Conclusion:** The incidence of ocular surface dysfunction and eye discomfort in patients with type 2 diabetes is much higher than that in non-diabetic people, and the severity of dry eye in diabetic patients is greater than that in non-diabetic patients. The meibomian glands morphology and dysfunctional proportions. And the degree of abnormalities is also significantly higher than non-diabetic patients.

Key words type 2 diabetes, meibomian glands, ocular surface, keratograph 5M

随着经济快速增长,生活方式改变,糖尿病(diabetes mellitus, DM)成为继心脑血管疾病、恶性

作者简介 梁伟彦(1987-),女,硕士在读,研究方向:眼科学;通信作者:赵少贞, E-mail: zhaosz1997@sina.com。

肿瘤之后危害人类健康的第三号杀手^[1],受到各国政府和医学界的普遍关注。2010年新英格兰杂志上发表了我国糖尿病小组的研究结果,20岁以上人群中糖尿病的发病率为9.7%。以此推算,当时我国就

已是全球糖尿病患者人数最多的国家^[2]。有研究^[3]报道糖尿病患者中70%证实患有干眼症,糖尿病患者更容易发生眼表微环境的改变,这与糖尿病病程和血糖控制情况直接相关,并且随着糖尿病的进展和糖化血红蛋白水平的升高而严重。糖尿病性眼表疾病反复发作的重要原因可能是角膜神经损害、泪液质与量的改变、角膜上皮结构和功能的破坏^[4-5],本文探讨2型糖尿病的睑板腺形态与功能的改变对眼表的影响。

1 资料与方法

1.1 患者资料

1.1.1 基本资料 收集自2016年9月-2017年9月就诊于我院门诊并已经专科医师确诊的2型糖尿病患者128例作为试验组,诊断标准参照世界卫生组织制定的糖尿病诊断标准(1999年)。于同一时间段在我院就诊的白内障患者130例作为对照组。试验组年龄范围为49~68岁,平均年龄(57.68±8.27)岁,其中男性65例,女性63例。糖尿病病程15~20年,平均为17.64年。对照组年龄范围51~70岁,平均年龄(58.27±6.95)岁,其中男性62例,女性68例。以上两组患者的资料经过对比 $P>0.05$,均无统计学意义,具有可对比性。

1.1.2 排除标准 本研究将有眼部外伤、激光及手术史,半年内发生眼部感染者,有酒糟鼻、睑缘炎、长期用眼药或使用影响泪液分泌药物史,有角膜接触镜配戴史,有影响泪膜质量和稳定的系统性疾病如甲亢、类风湿性关节炎、Sjogren综合征等患者均排除在本研究之外。本研究所有入选研究对象在检查前均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 眼表症状问卷评估 我国《干眼临床诊疗专家共识(2013年)》^[7]中,即我国干眼的诊断标准为:(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泪膜破裂时间 ≤ 5 s或schirmer I试验(无表面麻醉) ≤ 5 mm/s。对于干眼的诊断症状性指标是必要条件。对两组研究对象进行眼表疾病指数问卷(Ocular Surface Disease Index, OSDI)调查,以评估其眼表症状及其严重程度^[8],该评估表由国际干眼工作组制定,研究对象需根据近一周的眼部情况回答问卷中的12个问题,分值从0分(从未出现)到4分(全部时间),分值越高,代表不适症状越重,满分为100分。

1.2.2 Oculus keratograph 5M眼表综合分析仪检查

1.2.2.1 非侵入式泪膜破裂时间检测:仪器可自动分析并生成泪膜动态分布图像,泪膜的破裂位点按

照破裂时间的先后以不同颜色表示,最先破裂的位置用红色表示,以后颜色逐渐过渡至绿色,最先破裂的位点对应的时间为首次泪膜破裂时间,计算所有位点的时间得出的平均值为平均泪膜破裂时间,综合所记录的数据绘制出泪膜破裂曲线^[8-9]。泪膜质量评价共分3个等级:Level 0:正常,首次破裂时间 ≥ 10 s,平均破裂时间 ≥ 14 s;Level 1:临界,首次破裂时间:6~9s,平均破裂时间7~13s;Level 2:干眼,第1次破裂时间 ≤ 5 s,平均破裂时间 ≤ 7 s。本研究选取右眼的首次泪膜破裂时间作为NI-BUT的统计指标。首次泪膜破裂时间低于5s考虑为异常^[10]。

1.2.2.2 睑板腺照相与分析:采用睑板腺拍照模式进行睑板腺红外拍照。嘱受检者头部放好固定,然后向下注视,翻转上睑,暴露上睑结膜面,对焦至屏幕上的睑板腺图像清晰,即可拍照;同样,嘱受检者向上方注视,翻开下睑,充分暴露下睑结膜,进行下睑睑板腺拍照^[11]。Keratograph 5M红外睑板腺拍照能够清楚地显示睑板腺的条数、面积和形态,利用软件计算缺失面积。睑板腺缺失的程度用睑板腺缺失评分表示,其计算方法为:0分(腺体无缺失)、1分(腺体缺失面积 $\leq 1/3$ 睑板腺总面积)、2分($1/3<$ 腺体缺失面积 $\leq 2/3$ 睑板腺总面积)、3分(腺体缺失面积 $\geq 2/3$ 睑板腺总面积)。每眼上下睑分别进行睑板腺缺失程度的评分。睑板腺分级:根据每眼上下睑板腺合计评分,进行分级,最高为6分。0级:0分;1级:1~2分;2级:3~4分;3级:5~6分^[11]。

1.2.3 裂隙灯检查 翻转上下眼睑使用裂隙灯显微镜观察睑板腺堵塞情况,并通过无菌棉签轻轻按压检查分泌物性状。对睑板腺开口病变程度进行评分^[12]:0分,睑板腺开口正常;1分睑板腺开口膜状物即脂帽遮盖;2分,睑板腺开口内阻塞隆起;3分,睑板腺口被脂性栓子严重阻塞。对睑板腺分泌物性状进行评分:0分,透明清亮的液体睑酯;1分,混浊的液体睑板腺排出物;2分,混浊颗粒状液体睑板腺排出物;3分,浓稠如牙膏状睑板腺排出物^[13]。所有患者由同一观察者进行检查。

1.3 统计学分析 应用SPSS17.0统计学软件进行数据分析。试验组与对照组组间的年龄差异采用独立样本 t 检验,性别差异采用 χ^2 检验。两组间OSDI评分、非侵入性泪膜破裂时间、睑板腺缺失面积评分、睑板腺开口阻塞评分、睑板腺分泌物性状评分的差异采用Mann-Whitney U 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组OSDI评分对比 试验组患者的OSDI评

分(25.12 ± 12.24)明显高于对照组(11.12 ± 8.48),差异有统计学意义($Z=-6.018, P<0.001$)(见表1)。

2.2 两组 Keratograph5M 眼表综合分析仪检查结果对比

2.2.1 NI-BUT 检查结果 试验组患者的 NI-BUT 为(3.86 ± 2.60 s),明显短于对照组的(8.96 ± 4.74 s),差异具有统计学意义($Z=-7.632, P<0.001$)(见表1)。

表1 两组间 OSDI 评分及 NI-BUT 情况

Tab 1 OSDI scores and NI-BUT between the two groups

组别	n	OSDI 评分	NI-BUT
试验组	128	25.12 ± 12.24	3.86 ± 2.60 s
对照组	130	11.12 ± 8.48	8.96 ± 4.74 s
Z		-6.018	-7.632
P		0.000	0.000

2.2.2 睑板腺照相结果 Keratograph5M 眼表综合分析仪显示试验组中 59.37%的患者存在睑板腺缺失,明显多于对照组的 38.46%;试验组患者睑板腺缺失面积评分明显高于对照组,睑板腺缺失程度增加,差异具有统计学意义($Z=-3.865, P<0.001$)(见表2)。

表2 研究对象睑板腺缺失评分情况

Tab 2 Themeibomian glands loss scores

分级	分组		P	Z
	试验组 (n=128)	对照组 (n=130)		
0	52 40.63%	80 61.54%	0.000 057	-3.865
1	51 39.84%	40 30.77%		
2	25 19.53%	10 7.69%		
3	0 0%	0 0%		

2.3 两组裂隙灯检查结果对比

2.3.1 睑板腺开口阻塞评分结果 睑板腺开口堵塞评分试验组(1.89 ± 0.87)明显高于对照组(0.84 ± 0.72),差异具有统计学意义($Z=-8.413, P<0.001$),见表3。

2.3.2 挤压睑板腺分泌物性状评分结果 试验组睑板腺分泌物评分(1.46 ± 0.68),明显高于对照组(0.82 ± 0.63),差异具有统计学意义($Z=-8.761, P<0.001$),见表3。

表3 两组间睑板腺开口评分及睑板腺分泌物评分情况

Tab 3 OSDI scores and NI-BUT between the two groups

组别	n	睑板腺开口评分	睑板腺分泌物评分
试验组	128	1.89 ± 0.87	1.46 ± 0.68
对照组	130	0.84 ± 0.72	0.82 ± 0.63
Z		-8.413	-8.761
P		0.000	0.000

3 讨论

糖尿病可引起全身多个组织、器官产生并发症,对于心、脑、肾等大器官的并发症,医务工作者从日常宣教到治疗方案的确定,都非常重视对这些靶器官的保护。随着对 DM 认识的深入以及医疗水平的提高,糖尿病引起的眼部并发症逐渐受到关注,它可引起视网膜病变、黄斑水肿、视神经病变、代谢性白内障和新生血管性青光眼、眼肌麻痹等多种眼部并发症^[14]。以往的研究证实,糖尿病患者眼表异常与泪腺分泌功能障碍、角膜上皮病变、神经支配异常等密切相关^[4-5]。睑板腺是全身最大的皮脂腺,为全分泌型皮脂腺,分泌并排泄睑酯(meibum)。睑酯的熔点为 28~32 ℃,在眼睑温度下保持液态,睑酯作为构成泪膜的主要成分之一,可维持泪膜结构的稳定性,防止泪液过快蒸发^[15]。睑板腺形态的变化和功能异常会引起睑酯发生质和量的改变,引起泪膜正常结构改变,导致泪膜稳定性下降,泪液蒸发过度,泪液渗透压增大,从而发生眼表损害^[16],可见睑板腺在维持眼表健康方面起到重要作用。有调查结果^[17]显示,在亚洲国家 40 岁以上人群睑板腺功能障碍的患病率高达 46.2%~61.9%。睑板腺的形态和功能受激素水平、神经调节、血液供应等的影响,糖尿病作为一种慢性代谢性疾病,容易导致人体组织器官和神经系统的损害和功能障碍,这些异常有可能会引发睑板腺的改变^[18-19]。然而当前对于糖尿病患者眼表异常的认识尚未成熟,对糖尿病患者睑板腺形态结构的研究正处于探索阶段。因此研究糖尿病患者睑板腺的变化,对于分析糖尿病患者眼表改变的特征以避免此类患者眼表进一步损害具有重要意义。

我们通过在裂隙灯下观察睑板腺开口及睑板腺分泌物性状,结合 Keratograph 5M 测定泪膜破裂时间及睑板腺红外照相综合评估睑板腺的功能,并与非糖尿病人群进行对比,得出以下结果:试验组患者睑板腺缺失面积评分及比例明显高于对照组;睑板腺开口堵塞评分试验组明显高于对照组;试验组睑板腺分泌物评分也是明显高于对照组,说明糖尿病患者睑板腺萎缩和损伤的程度显著增加;另外,本研究显示试验组患者 NI-BUT 明显短于对照组;OSDI 评分也明显高于对照组,说明糖尿病患者的泪膜稳定性更差,眼部症状更为严重。关于引起糖尿病患者睑板腺发生改变的因素繁多,目前机制尚不明确,有研究显示可能与以下几个因素有关:(1)受糖代谢紊乱的影响:目前认为血糖浓度的升高可以通过蛋白质非酶糖基化途径、醛糖还原酶通

路、蛋白激酶 C 通路、肌醇代谢通路等对睑板腺直接造成伤害。(2)受性激素水平的影响:研究表明,睑板腺是雌激素、雄激素和孕激素的靶器官,其中以雄激素的作用更为明显。雄激素在维持睑板腺功能和睑板腺的脂质合成及分泌中起到重要的调节作用。而大量临床数据显示,糖尿病患者血浆中雄激素、雌激素水平明显低于正常人群^[20-21]。(3)受瞬目运动的影响:睑板腺排脂主要依靠瞬目运动,有研究^[22-24]发现糖尿病患者角膜基质中神经纤维数量减少,长度变短,部分末梢出现水肿,这些患者的角膜知觉减退,瞬目减少,导致睑板腺脂排出受阻,泪膜脂质层出现异常,蒸发过强,引发干眼症状。此外,年龄因素、感染因素以及神经机制均可影响睑板腺的分泌功能。

综合上述结果表明 2 型糖尿病患者出现眼表损害及眼部不适症状的概率远远高于非糖尿病人群,且程度较重,睑板腺的形态及功能出现异常的比例以及异常的程度也较非糖尿病患者明显升高。Keratograph 5M 眼表综合分析仪能够客观直接地观察睑板腺的形态,且具有无创、可重复性好等优势,有助于了解患者睑板腺的形态和功能,为睑板腺功能障碍的诊断、治疗及疗效判断提供可靠依据。

参考文献:

- [1] NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: Apooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants[J]. Lancet, 2016, 387(10027): 1513
- [2] Shi Z. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. N Engl J Med, 2010, 362(25):2425
- [3] Seifart U, Stempel I. The dry eye and diabetes mellitus[J]. Der Ophthalmologe, 1994, 91(2):235
- [4] Fujishima H, Shimazaki J, Yagi Y, et al. Improvement of corneal sensation and teardynamics in diabetic patients by oral aldose reductase inhibitor, ONO-2235: A preliminary study[J]. Cornea, 1996, 15(4):368
- [5] Nepp J, Abela C, Polzer I, et al. Is there a correlation between the severity of diabetic retinopathy and keratoconjunctivitis sicca[J]. Cornea, 2000, 19(4):487
- [6] Schiffman R M, Christianson M D, Jacobsen G, et al. Reliability and validity of the ocular surface disease index[J]. Arch Ophthalmol, 2000, 118(5):615
- [7] 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)[J]. 中华眼科杂志, 2013, 49(1):73
- [8] Hong J, Sun X, Wei A, et al. Assessment of tear film stability in dry eye with a newly developed keratograph[J]. Cornea, 2013, 32(5):716
- [9] 方晓玲. Keratograph 5m 对白内障术后眼表和泪膜改变的评价[J]. 浙江大学学报, 2014, 3(4):74
- [10] 高子清, 曲洪强, 洪晶. 干眼患者睑板腺状况的分析[J]. 中华眼科杂志, 2011, 47(9):834
- [11] 王玉倩. 视频终端使用者睑板腺状况的分析[J]. 厦门大学学报, 2014, 5(7):45
- [12] 孙旭光. 睑缘炎与睑板腺功能障碍[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015, 94-96
- [13] Nichols K K, Foulks G N, Bron A J, et al. The international workshop on meibomian glands dysfunction: executive summary[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52(4):1922
- [14] Najafi L, Malek M, Valojerdi A E, 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
- [15] Craig J P, Tomlinson A. Importance of the lipid layer in human tear film stability and evaporation[J]. Optometry and vision science: official publication of the American Academy of Optometry, 1997, 74(1):8
- [16] 宁晓玲, 马骏. 睑板腺功能测定[J]. 中华眼科杂志, 2014, 50(4):293
- [17] Viso E, Rodriguezes M T, Abelenda D, et al. Prevalence of asymptomatic and symptomatic meibomian gland dysfunction in the general population of Spain[J]. Invest Ophthalmol Vis Science, 2012, 53(6):2601
- [18] 钟刘学颖, 李莹. 导致睑板腺功能障碍的相关因素及治疗[J]. 国际眼科纵览, 2006, 30(5):328
- [19] Sagdik H M, Ugurbas S H, Can M, et al. Tear film osmolarity in patients with diabetes mellitus[J]. Ophthalmic research, 2013, 50(1):1
- [20] Corona G, Mannucci E, Petrone L, et al. A comparison of ncep-atp iii and idf metabolic syndrome definitions with relation to metabolic syndrome-associated sexual dysfunction[J]. Sex Med, 2007, 4(3):789
- [21] 刘志民, 顾明君. 糖尿病患者淋巴细胞雄激素和雌激素受体改变及其意义[J]. 中华内分泌代谢杂志, 1996, 4(6):202.
- [22] 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[J]. Cornea, 2016, 35(6):847
- [23] 刘小伟, 庞国祥, 王铮. 糖尿病患者角膜知觉测定和共焦显微镜观察[J]. 中华眼科杂志, 2005, 41(10):920
- [24] Obata H, Horiuchi H, Miyata K, et al. Histopathological study of the meibomian glands in 72 autopsy cases[J]. Nippon Ganka Gakkai Zasshi, 1994, 98(8):765

(2018-03-09 收稿)