

2 型糖尿病患者角膜透明度变化及其影响因素

郑雨薇¹ 郭斌² 魏升升³ 张慧芹³ 张佳媚³ 王雁³

¹安徽医科大学第二附属医院眼科,合肥 233000;²中国科技大学第一附属医院超声科,合肥 233000;³天津市眼科医院 天津市眼科学与视觉科学重点实验室,天津 300020

郑雨薇为天津市眼科医院在职博士研究生

通信作者:王雁,Email:wangyan7143@vip.sina.com

【摘要】 目的 探讨 2 型糖尿病患者角膜透明度的变化及其影响因素。方法 采用病例对照研究,纳入 2020 年 10 月 1 日至 2021 年 10 月 30 日于安徽医科大学第二附属医院就诊的 2 型糖尿病患者 52 例 104 眼和年龄匹配的健康对照者 23 例 46 眼,分别作为糖尿病组和正常对照组。糖尿病患者根据眼底情况分为无糖尿病视网膜病变(DR)组和 DR 组。采用 Pentacam 对角膜光密度(CD)进行评估。依据 Pentacam 仪器自带程序将角膜分为前、中、后层,并以角膜顶点为圆心分为 0~2 mm、>2~6 mm、>6~10 mm 和 >10~12 mm 区,仪器自动计算角膜各层和各区域 CD 值和总 CD 值。采用多因素线性回归分析模型分析糖尿病组总 CD 值的影响因素。结果 糖尿病组患者受检眼总 CD 值为 20.24±3.10,明显高于正常对照组的 18.79±3.31,差异有统计学意义($t=-2.583, P=0.011$)。糖尿病组患者受检眼角膜前层、中层、0~2 mm、>2~6 mm 区 CD 值均明显高于正常对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。无 DR 组和 DR 组受检眼前层 CD 值均高于正常对照组,无 DR 组受检眼角膜中层和后层 CD 值和总 CD 值均高于正常对照组和 DR 组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。0~2 mm 和 >2~6 mm 环区无 DR 组和 DR 组受检眼 CD 值均明显高于正常对照组,>6~10 mm 环区无 DR 组受检眼 CD 值明显高于 DR 组和正常对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。多因素线性回归分析显示,糖尿病患者年龄和糖化血红蛋白(HbA1c)水平是 CD 值升高的主要影响因素($\beta=0.266, P<0.001$; $\beta=0.423, P=0.003$)。结论 糖尿病患者的角膜透明度下降先于 DR 出现,糖尿病患者 HbA1c 水平控制不佳可引起角膜透明度下降。

【关键词】 糖尿病;糖尿病视网膜病变;角膜;光密度;Pentacam

基金项目:国家自然科学基金(81873684)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20231008-00116

Corneal transparency changes in patients with type 2 diabetes and its influencing factors

Zheng Yuwei¹, Guo Bin², Wei Shengsheng³, Zhang Huiqin³, Zhang Jiamei³, Wang Yan³

¹Department of Ophthalmology, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 233000, China; ²Department of Ultrasound, The First Affiliated Hospital of the University of Science and Technology of China, Hefei 233000, China; ³Tianjin Eye Hospital, Tianjin Key Lab of Ophthalmology and Visual Science, Tianjin 300020, China

Zheng Yuwei is an on-the-job PhD candidate of Tianjin Eye Hospital

Corresponding author: Wang Yan, Email:wangyan7143@vip.sina.com

【Abstract】 **Objective** To investigate corneal transparency alteration in patients with type 2 diabetes and its influencing factors. **Methods** A case-control study was conducted. A total of 52 patients with type 2 diabetes mellitus (DM) (104 eyes) and 23 age-matched healthy controls (46 eyes) were enrolled as DM group and normal control group in the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University from October 1, 2020 to October 30, 2021. Patients with DM were further divided into non-diabetic retinopathy (non-DR) and DR groups according to their fundus conditions. Corneal densitometry (CD) was evaluated using the Pentacam. According to its built-in program, the cornea was divided into anterior, intermediate, and posterior layers and subdivided into 0-2 mm, >2-6 mm, >6-10 mm, and >10-12 mm annular regions with the corneal apex as the center of the circle. Pentacam automatically calculated the CD value of each corneal layer and region as well as the total CD value. The influencing factors of total CD value in diabetes group were analyzed by a multivariate linear regression analysis model. This study adhered to the

Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University (No. YX2023-129[F1]). Written informed consent was obtained from each subject before any medical examination. **Results** The total CD value of diabetes group was 20.24 ± 3.10 , which was significantly higher than 18.79 ± 3.31 of normal control group ($t = -2.583, P = 0.011$). The CD values of the anterior layer, intermediate layer, 0–2 mm, and >2–6 mm regions were significantly higher in diabetes group than in normal control group (all at $P < 0.05$). The CD values in the anterior layer were higher in non-DR and DR groups than in normal control group, and the CD values and total CD values in the middle and posterior layers were higher in non-DR group than in normal control group and DR group, and the differences were statistically significant (all at $P < 0.05$). The CD values in the 0–2 mm and >2–6 mm regions were significantly higher in non-DR group than in normal control group, and the CD value in the >6–10 mm annular region was significantly higher in non-DR group than in DR group and normal control group (all at $P < 0.05$). Multivariate linear regression analysis showed that age and glycosylated hemoglobin (HbA1c) level were the main influencing factors for the increase in CD values in diabetic patients ($\beta = 0.266, P < 0.001; \beta = 0.423, P = 0.003$). **Conclusions** The decrease of corneal transparency precedes the appearance of DR in patients with diabetes. Poor control of HbA1c level in diabetic patients may cause the decline of corneal transparency.

[Key words] Diabetes mellitus; Diabetic retinopathy; Cornea; Densitometry; Pentacam

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81873684)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20231008-00116

糖尿病是一种以血糖升高为主要特点的慢性代谢性疾病,可造成全身多系统、多器官的并发症,通常由于胰岛素分泌不足或者对胰岛素不敏感所引起^[1]。糖尿病可引起多种眼部并发症,如角膜病变、代谢性白内障、糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)、新生血管性青光眼等。研究发现,70%的糖尿病患者存在不同程度角膜病变^[2],导致角膜透明度下降,对 DR 患者的进一步治疗及生活质量影响较大。角膜透明度的传统评价方法主要依靠裂隙灯显微镜检查,但评价的主观性强,难以对病变程度进行量化研究。Pentacam 可提供角膜光密度(corneal densitometry, CD)测量指标,为角膜透明度的客观评价带来了可能^[3]。长期慢性高血糖可以影响角膜上多种组织的代谢,导致不同组织结构损伤,如角膜上皮完整性破坏、角膜神经退行性病变等^[4],因此了解糖尿病患者角膜混浊程度及其发生和发展过程对于探讨患者代谢状况及眼部不同组织损伤过程具有重要意义。目前,国内外关于糖尿病患者 CD 值变化的研究报道有限并存在争议。有研究发现,糖尿病患者 CD 值较正常人升高^[5-6],而另有研究结果却提示糖尿病患者角膜各层次 CD 值均较正常人降低^[7]。造成这些研究结果存在差异的主要原因可能是不同研究中纳入的受检者病情不同所致。本研究拟观察糖尿病患者 CD 值的变化并探讨其可能的影响因素,为疾病的诊断和治疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用病例对照研究方法,收集 2020 年 10 月 1 日至 2021 年 10 月 30 日于安徽医科大学第二附属医院就诊的 2 型糖尿病患者 52 例 104 眼作为糖尿病组,其中男 29 例,女 23 例;年龄 40~70 岁,平均(56.90 ± 7.59)岁;糖尿病病程为 0.5~23 年,平均(7.92 ± 5.47)年。同期纳入健康对照者 23 人 46 眼作为正常对照组,其中男 13 人,女 10 人;年龄 40~70 岁,平均(55.96 ± 7.44)岁。糖尿病组纳入标准:经内分泌科医师确诊为 2 型糖尿病;裂隙灯显微镜检查角膜上皮完整,不存在裂隙灯显微镜下可见的角膜云翳或斑翳。糖尿病组排除标准:有高血压、风湿免疫病等全身系统性疾病者;既往有眼部手术史或曾接受眼科激光治疗者;曾配戴角膜接触镜者;既往有眼外伤病史者;存在青光眼、翼状胬肉或其他眼部疾病者;屈光间质混浊导致眼底检查无法进行者;妊娠期或哺乳期妇女。正常对照组受检者纳入标准:裂隙灯显微镜检查角膜上皮完整,不存在角膜云翳、斑翳;空腹血糖水平为 3.9~6.1 mmol/L。正常对照组排除标准:合并高血压、糖尿病、风湿免疫病等全身系统性疾病者;既往有眼部手术史或者曾行眼科激光治疗者;曾配戴角膜接触镜者;既往有眼外伤病史者;妊娠期或哺乳期妇女。根据 2019 年 AAO 发布的 DR 国际分级标准^[8]将 2 型糖尿病患者分为无 DR 组 15 例 30 眼和 DR 组 37 例 74 眼,其中 DR 组包括非增生性糖尿病视网膜病变(non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR)患者 21 例 42 眼,眼底检查可见微动脉瘤、点状出血、硬性或软性渗出,但未见新生血管和增生膜体征;增生性糖尿病视

网膜病变 (proliferative diabetic retinopathy, PDR) 患者 16 例 32 眼, 眼底检查可见视网膜新生血管、玻璃体积血、视网膜前出血、视网膜纤维血管增生、视网膜脱离, 符合以上标准 1 项或多项。正常对照组与糖尿病组, 以及不同 DR 组间性别构成比和年龄比较, 差异均无统计学意义 (表 1, 2)。本研究遵循《赫尔辛基宣言》, 研究方案经安徽医科大学第二附属医院伦理委员会批准 [批文号: YX2023-129 (F1)]。所有受检者就诊时均了解本研究目的和方法并自愿签署知情同意书。

表 1 糖尿病组与正常对照组受检者基线特征比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between diabetes group and normal control group

组别	例数/眼数	性别构成比(男/女, n) ^a	年龄($\bar{x} \pm s$, 岁) ^b
正常对照组	23/46	13/10	55.96 \pm 7.44
糖尿病组	52/104	29/23	56.90 \pm 7.59
χ^2/t 值		0.007	-0.709
P 值		0.932	0.479

注: (a: χ^2 检验; b: 独立样本 t 检验)

Note: (a: χ^2 test; b: Independent samples t -test)

表 2 不同 DR 组受检者基线特征比较

Table 2 Comparison of baseline characteristics among different DR groups

组别	例数/眼数	性别构成比(男/女, n) ^a	年龄($\bar{x} \pm s$, 岁) ^b
正常对照组	23/46	13/10	55.96 \pm 7.44
无 DR 组	15/30	9/6	58.40 \pm 6.82
DR 组	37/74	20/17	56.30 \pm 7.84
χ^2/F 值		0.314	1.085
P 值		0.855	0.340

注: (a: χ^2 检验; b: 单因素方差分析) DR: 糖尿病视网膜病变

Note: (a: χ^2 test; b: One-way ANOVA) DR: diabetic retinopathy

1.2 方法

1.2.1 常规检查 所有受试者采用裂隙灯显微镜 (SL-1E, 日本 Topcon 公司) 行眼前节检查, 采用喷气式眼压计 (CT-800A, 日本 Topcon 公司) 测量眼压, 采用检眼镜 (YZ6H, 苏州六六视觉科技股份有限公司) 检查眼底。采集糖尿病患者外周血测定糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c) 水平。详细询问患者糖尿病病史, 记录患者糖尿病病程。

1.2.2 Pentacam 眼前节分析仪测量 CD 值和中央角膜厚度 采用 Pentacam 眼前节分析仪 (德国 Oculus 公司) 测定受检者 CD 值以评估受检眼角膜透明度。检查由同一操作熟练的技师在暗室中进行, 受试者固

视正前方, 检查者使用仪器自动扫描角膜并拍摄不同轴位的眼前节照片 25 张, 由仪器自带程序自动分析, 读取角膜不同层次、不同区域以及总 CD 值。按照灰度值不同 CD 值取值范围为 0~100, 0 为角膜完全透明, 100 为完全不透光。由 Pentacam 识别角膜最高点并以此为圆心将角膜划分为 4 个环形区域, 即中心 0~2 mm 区, >2~6 mm 区, >6~10 mm 区和 >10~12 mm 区。仪器按照角膜层次不同将角膜分为前、中、后层, 前层为角膜表面到 120 μ m 深度, 后层为角膜后 60 μ m, 中层为两者之间 (图 1)。仪器自动分析拍摄的 25 张角膜不同轴位前节照片, 得出中央角膜厚度 (central corneal thickness, CCT)。

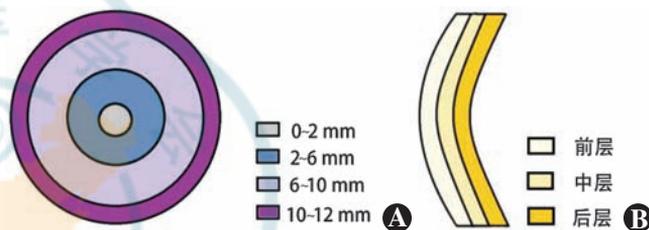


图 1 Pentacam 角膜分区及分层示意图 A: 角膜分区 B: 角膜分层

Figure 1 Pentacam zoning and layering diagram of cornea

A: Zoning of cornea B: Layering of cornea

1.2.3 角膜内皮细胞计数仪测量角膜内皮细胞密度和六角形细胞比例 采用 Topcon SP2000 角膜内皮细胞计数仪 (日本 Topcon 公司) 测定受检眼角膜内皮细胞密度 (endothelial cell density, ECD) 和六角形细胞比例, 检查由同一操作熟练的技师完成。受检眼固视仪器指示灯, 检查者操作检查仪器采集并拍摄角膜照片, 记录 ECD 和六角形细胞比例。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 26.0 统计学软件 (美国 SPSS 公司) 进行统计分析。计量资料数据经 Shapiro-Wilk 检验证实呈正态分布, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示。糖尿病组与正常对照组年龄、CD 值、CCT 及角膜内皮相关参数差异比较采用独立样本 t 检验。正常对照组、无 DR 组和 DR 组年龄、受检眼 CD 值总体差异比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 LSD- t 检验。不同组间性别构成比的比较采用 χ^2 检验。以单因素方差分析中 $P < 0.05$ 的因素作为自变量, 以总 CD 值作为因变量建立多因素线性回归分析模型, 经检测方差膨胀因子值 < 10 , 证实各自变量间不存在多重共线性。对回归方程进行偏回归系数假设检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义, 并提供偏回归系数 95% 可信区间。

2 结果

2.1 各组受检眼 CD 值比较

2.1.1 糖尿病组与正常对照组受检眼 CD 值比较

由于角膜直径的个体化差异,受检者 10~12 mm 周边区域 CD 值变异较大,故未进行统计学分析。糖尿病组患者受检眼总 CD 值明显高于正常对照组,差异有统计学意义($t = -2.583, P = 0.011$)。糖尿病组患者受检眼角膜前层、中层、0~2 mm、>2~6 mm 区 CD 值均明显高于正常对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)(表 3)。

2.1.2 不同 DR 组受检眼 CD 值比较

正常对照组、无 DR 组及 DR 组受检眼前、中和后层 CD 值总体比较差异均有统计学意义($F = 6.225, 11.942, 6.720$, 均 $P < 0.05$),其中无 DR 组和 DR 组受检眼前层 CD 值均高于正常对照组,无 DR 组受检眼角膜中层和后层 CD 值及总 CD 值均高于正常对照组和 DR 组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。正常对照组、无 DR 组及 DR 组受检眼 0~2、>2~6 及 >6~10 mm 环区 CD 值总体比较差异均有统计学意义($F = 3.787, 4.521, 7.020$, 均 $P < 0.05$)。0~2 mm 和 >2~6 mm 环区无 DR 组和 DR 组受检眼 CD 值均明显高于正常对照组,>6~10 mm 环区无 DR 组受检眼 CD 值明显高于 DR 组和正常对照

组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)(表 4)。

2.2 糖尿病组与正常对照组受检眼 CCT 及角膜内皮相关参数比较

糖尿病组与正常对照组比较,受检眼 CCT、ECD 和六角形细胞比例差异均无统计学意义($t = -0.975, -0.566, 0.940$, 均 $P > 0.05$)(表 5)。

2.3 影响糖尿病患者受检眼 CD 值的主要因素

多因素线性回归方程为 $CD = 0.266 \times \text{年龄} + 0.040 \times \text{CCT} + 0.423 \times \text{HbA1c}$, $R^2 = 0.527$ ($F = 37.093, P < 0.001$)。其中,HbA1c 对 CD 值影响最大,HbA1c 增加

表 5 各组受检眼 CCT 及角膜内皮相关参数比较($\bar{x} \pm s$)
Table 5 Comparison of CCT and corneal endothelium-related indicators between diabetes and normal control groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	眼数	CCT(μm)	ECD(/ mm^2)	六角形细胞比例(%)
糖尿病组	104	544.63±29.45	2 651.04±278.86	52.33±10.24
正常对照组	46	538.89±40.72	2 621.15±338.45	54.15±12.45
<i>t</i> 值		-0.975	-0.566	0.940
<i>P</i> 值		0.331	0.572	0.349

注:(独立样本 *t* 检验) CCT:中央角膜厚度;ECD:角膜内皮细胞密度
 Note:(Independent samples *t*-test) CCT:central corneal thickness; ECD:endothelial cell density

表 3 糖尿病组与正常对照组受检眼角膜不同层次和区域 CD 值比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of CD values in different corneal layers and regions between diabetes and normal control groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	眼数	不同层次 CD 值			不同环区 CD 值			总 CD 值
		前层	中层	后层	0~2 mm	>2~6 mm	>6~10 mm	
正常对照组	46	23.53±4.81	18.06±3.11	14.70±2.50	14.31±2.28	13.88±2.17	21.71±6.02	18.79±3.31
糖尿病组	104	26.19±4.90	19.38±3.14	15.06±2.18	15.44±2.42	15.03±2.46	23.47±5.46	20.24±3.10
<i>t</i> 值		-3.086	-2.375	-0.888	-2.688	-2.754	-1.757	-2.583
<i>P</i> 值		0.002	0.019	0.376	0.008	0.007	0.081	0.011

注:(独立样本 *t* 检验) CD:角膜光密度
 Note:(Independent samples *t*-test) CD:corneal densitometry

表 4 不同 DR 组角膜不同层次和环区 CD 值比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of CD values in different corneal layers and annular regions among different DR groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	眼数	不同层次 CD 值			不同环区 CD 值			总 CD 值
		前层	中层	后层	0~2 mm	>2~6 mm	>6~10 mm	
正常对照组	46	23.53±4.81	18.06±3.11	14.70±2.50	14.31±2.28	13.88±2.17	21.71±6.02	18.79±3.31
无 DR 组	30	27.44±3.36 ^a	21.30±2.09 ^a	16.26±2.00 ^a	15.21±2.19 ^a	14.60±1.84 ^a	26.22±4.04 ^a	21.61±2.14 ^a
DR 组	74	25.69±5.34 ^a	18.60±3.17 ^b	14.57±2.08 ^b	15.53±2.51 ^a	15.21±2.66 ^a	22.35±5.59 ^b	19.68±3.26 ^b
<i>F</i> 值		6.225	11.942	6.720	3.787	4.521	7.020	7.635
<i>P</i> 值		0.003	<0.001	0.002	0.025	0.012	0.001	0.001

注:与正常对照组比较,^a $P < 0.05$;与无 DR 组比较,^b $P < 0.05$ (单因素方差分析,LSD-*t* 检验) DR:糖尿病视网膜病变;CD:角膜光密度
 Note:Compared with normal control group,^a $P < 0.05$;compared with non-DR group,^b $P < 0.05$ (One-way ANOVA, LSD-*t* test) DR:diabetic retinopathy; CD:corneal densitometry

1%, CD 值增加 0.423; 其次为年龄, 年龄每增加 1 岁, CD 值增加 0.266(表 6)。

表 6 影响糖尿病患者受检眼总 CD 值的主要因素分析
Table 6 Analysis of the main influencing factors of total CD value in diabetes patients

模型参数	β (95% CI)	标准回归系数	t 值	P 值
常量	-19.878(-29.384~-10.372)	4.791	-4.149	<0.001
年龄	0.266(0.210~0.322)	0.028	9.385	<0.001
CCT	0.040(0.025~0.054)	0.007	5.394	<0.001
HbA1c	0.423(0.150~0.697)	0.138	3.070	0.003
病程	0.271(-0.034~0.577)	0.172	1.762	0.081

注:(多因素线性回归分析) CCT:中央角膜厚度;HbA1c:糖化血红蛋白;CD:角膜光密度;CI:可信区间

Note:(Multivariate linear regression analysis) CCT:central corneal thickness;HbA1c:glycosylated hemoglobin;CD:corneal densitometry;CI:confidence interval

3 讨论

本研究通过 Pentacam 测量的 CD 值来量化角膜透明程度,结果发现糖尿病患者总 CD 值较正常对照组升高,角膜前层、中层 CD 值升高更为显著,这一结果与 Özyol 等^[5]的结论基本一致。高血糖会损害角膜的各层结构,糖尿病患者角膜上皮屏障功能减弱,容易出现上皮损伤。本研究排除了裂隙灯显微镜下可见的角膜上皮损伤和角膜云翳、斑翳患者,但结果提示上皮完整的糖尿病患者依然存在角膜前层透明度的下降。究其原因,可能是由于糖尿病患者即使未见明显上皮缺损,但其角膜上皮形态已出现明显改变。动物实验结果提示,糖尿病小鼠角膜上皮细胞排列不规则^[9],上皮细胞密度下降,多形性增加,上皮基底膜异常增厚^[10]。这些形态学的改变可能是角膜前层透明度下降的原因。另外,糖尿病患者多合并干眼^[11],也可能对角膜前层透明度产生影响。

糖尿病角膜基质病变是导致中层 CD 值上升、透明度下降的原因。我们推测可能与以下 2 个因素有关:(1)糖尿病患者角膜上皮愈合延迟,长时间的上皮缺损可造成角膜基质肌成纤维细胞的激活,分泌排列紊乱的细胞外基质^[12-13],影响角膜透明度。(2)角膜胶原纤维规则的排列受到干扰。晶格理论认为,当有光线照射角膜时,由于胶原纤维的排列规则有序,除了透射光线,其他方向的散射光线可被相互抵消。绝大多数透射光线穿过角膜进入眼内,从而保证了角膜组织的透明性^[14]。Sinha 等^[15]将糖尿病动物模型的角膜胶原与对照组比较后发现,造模成功 10 周龄糖尿病豚鼠角膜基质胶原纤维大小和组织结构出现异常,角

膜胶原纤维容易受到高血糖的影响。因此,糖尿病患者角膜中层透明度下降的原因可能是成纤维细胞激活、胶原纤维病变共同作用的结果。内皮细胞功能障碍同样可能影响角膜的透明度,但本研究糖尿病组和正常对照组内皮细胞数及六角形细胞比例差异无统计学意义,故内皮细胞改变对本研究中角膜透明程度的影响不显著。

本研究发现,无 DR 组患者 0~6 mm 中央区域的 CD 值较正常对照组明显升高,差异有统计学意义。DR 组患者 CD 值进一步升高,但与无 DR 组比较差异无统计学意义。以上结果表明,角膜透明度的改变先于 DR 出现。视轴通过中央角膜所在的区域,故中央角膜透明度的下降对视觉质量影响较大。中央角膜透明度的下降可能是易被忽略的、影响糖尿病患者视觉质量的原因之一。

与中央区域对比,不同眼底病变患者周边>6~10 mm 区域的 CD 值呈现不同趋势。无 DR 组周边角膜 CD 值较正常对照组升高,但 DR 组较无 DR 组出现下降。由于周边角膜所占面积较大,角膜各层次 CD 值的变化与周边区域 CD 值的变化趋势一致,无 DR 组最高,DR 组出现下降。这也可能是既往糖尿病患者 CD 值研究结果存在差异的原因。本研究推测,胶原纤维走行、胶原直径的差异可能是导致中央、周边 CD 值变化趋势不同的原因。Boote 等^[16]通过广角 X 射线显微镜观察角膜组织发现,角膜胶原纤维直径在周边 6 mm 处出现明显增粗,周边区域角膜纤维走向是与角膜缘接近平行的切向排列,中央区域的角膜纤维走向则是正交排列。胶原纤维直径及排列的有序程度影响了角膜透明程度^[14]。未出现眼底病变的早期糖尿病患者,胶原纤维的排列已出现改变,然而,糖基化终末产物介导胶原纤维之间的交联仍不稳定^[17-18],这种不稳定的结构可能导致了 CD 值的升高。随着长期慢性高血糖的影响,胶原纤维之间稳定的交联形成,胶原纤维的排列较早期更为同质化,加上周边角膜特殊的纤维排列^[16],周边区域的 CD 值可能因此出现下降。

本研究发现,糖尿病组总 CD 值的多因素线性回归分析中,年龄是重要的影响因素,年龄越大,CD 值越高,角膜透明程度越差,该结果与既往研究结果类似^[7,19],说明年龄是影响角膜透明度的重要因素^[20]。CCT 对角膜 CD 值也有一定影响,CCT 越厚,CD 值相应越高,这可能是角膜组织对光线存在一定程度的散射所致^[14],CCT 越厚,散射越明显。

本研究结果显示,在糖尿病患者 CD 值影响因素的多因素线性回归分析模型中,HbA1c 对 CD 值影响

显著,血糖控制不佳会影响角膜透明度。既往研究提示,血清 HbA1c 水平较高的糖尿病患者更容易发生角膜上皮屏障功能受损^[21],引起角膜透明度变化。另外,HbA1c 控制不佳是糖尿病患者出现干眼的独立危险因素^[22],可引起眼表的慢性炎症,从而使角膜 CD 值上升^[23],透明度下降。控制好血糖对糖尿病患者角膜透明度的改善具有重要意义。在糖尿病患者中,病程长短对 CD 值无明显影响。本研究中,部分受试者直到眼底病变影响视力时才发现患有糖尿病,病程时长记录不准确也可能是阴性结果出现的原因。

本研究存在一定的局限性。首先,纳入同一受试者的双眼进行分析可能对结果的可信度产生影响。因为临床上很多患者双眼往往处于 DR 的不同阶段,如果纳入病情较重眼进行研究,同样的糖尿病病程、HbA1c 水平却对双眼造成不同的影响,可能影响结果的说服力,所以本研究收集双眼 DR 处于同一阶段的患者,纳入了双眼数据进行分析。其次,纳入的受试者数量较少,导致无法将 DR 患者进一步细分为 NPDR 组和 PDR 组进行研究。另外,Pentacam 检查在同一天的不同时间段进行操作,这可能会造成一定的系统性偏差。

综上,本研究结果显示糖尿病患者早期即可出现角膜透明度下降,角膜透明度的改变先于糖尿病眼底病变出现。另外,中央角膜 CD 值随着糖尿病眼底病变的进展而升高,中央角膜透明度的下降对视觉质量影响较大。但糖尿病眼底病变患者周边角膜 CD 值降低的原因尚不清楚,本研究推测这可能与糖基化终末产物介导的胶原交联有关。后续研究可以引入糖尿病动物模型,使用透射电子显微镜观察角膜超微结构的变化,进一步探讨糖尿病患者角膜透明度改变的病理机制。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 郑雨薇:试验设计、文章撰写;郭斌:数据统计分析、作图;魏升升、张慧芹、张佳媚:数据整理;王雁:研究指导、论文审阅及定稿

参考文献

- Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation [J]. *Diabet Med*, 1998, 15(7): 539-553. DOI: 10. 1002/(SICI)1096-9136(199807)15: 7<539:AID-DIA668>gt;3.0.CO;2-S.
- Yeung A, Dwarakanathan S. Diabetic keratopathy [J/OL]. *Dis Mon*, 2021, 67(5): 101135 [2024-03-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33551178/>. DOI: 10. 1016/j. disamonth. 2021. 101135.
- 郭含超, 任胜卫, 赵东卿. 角膜光密度在临床中的应用 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2021, 39(5): 454-458. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20200723-00523. Guo HC, Ren SW, Zhao DQ. Application of corneal densitometry in clinical practices [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2021, 39(5): 454-458. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20200723-00523.
- 于花, 苗英彬, 赵少贞, 等. 糖尿病视网膜病变程度与角膜上皮基底神经丛涡状区改变的关系 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2020, 38(9): 767-772. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-2019-0618-00269. Yu H, Miao YB, Zhao SZ, et al. Relationship between degree of diabetic retinopathy and changes of corneal sub-basal nerve plexus in the whorl-like region [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2020, 38(9): 767-772. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-2019-0618-00269.
- Özyol P, Özyol E. Assessment of corneal backward light scattering in diabetic patients [J]. *Eye Contact Lens*, 2018, 44 Suppl 1: S92-S96. DOI: 10. 1097/ICL. 0000000000000331.
- Gao F, Lin T, Pan Y. Effects of diabetic keratopathy on corneal optical density, central corneal thickness, and corneal endothelial cell counts [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(3): 1705-1710. DOI: 10. 3892/etm. 2016. 3511.
- Ramm L, Spoerl E, Pillunat LE, et al. Corneal densitometry in diabetes mellitus [J]. *Cornea*, 2020, 39(8): 968-974. DOI: 10. 1097/ICO. 0000000000002310.
- Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, et al. Diabetic retinopathy preferred practice pattern® [J]. *Ophthalmology*, 2020, 127(1): 66-145. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2019. 09. 025.
- 倪梦圆, 廖荣丰. 糖尿病大鼠病程不同阶段角膜上皮紧密连接蛋白 claudin-1 表达的变化 [J]. *安徽医科大学学报*, 2016, 51(7): 961-964. DOI: 10. 19405/j. cnki. issn1000-1492. 2016. 07. 009. Ni MY, Liao RF. Effects of hyperglycemia on the expression of corneal epithelial tight junction protein claudin-1 in type 2 diabetic rats [J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2016, 51(7): 961-964. DOI: 10. 19405/j. cnki. issn1000-1492. 2016. 07. 009.
- 王杨, 杨燕宁. 糖尿病角膜病变的研究进展 [J]. *中华眼视光学与视觉科学杂志*, 2020, 22(12): 951-955. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115909-20190908-00244. Wang Y, Yang YN. Advances in diabetic keratopathy [J]. *Chin J Optom Ophthalmol Vis Sci*, 2020, 22(12): 951-955. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115909-20190908-00244.
- 王云鹏, 查志伟, 雷雨, 等. 糖化血红蛋白 (HbA1c) 水平对 2 型糖尿病患者干眼症状及体征的影响 [J]. *眼科新进展*, 2020, 40(6): 562-565. DOI: 10. 13389/j. cnki. rao. 2020. 0129. Wang YP, Zha ZW, Lei Y, et al. Effects of HbA1c control level on symptoms and signs of dry eye in patients with type 2 diabetes [J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2020, 40(6): 562-565. DOI: 10. 13389/j. cnki. rao. 2020. 0129.
- Toricelli AA, Santhanam A, Wu J, et al. The corneal fibrosis response to epithelial-stromal injury [J]. *Exp Eye Res*, 2016, 142: 110-118. DOI: 10. 1016/j. exer. 2014. 09. 012.
- 袁检宝, 李霞. 角膜损伤修复与基质重塑的研究进展 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2018, 36(4): 317-320. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2018. 04. 018. Yuan JB, Li X. Advances in corneal wound healing and stroma remodeling [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2018, 36(4): 317-320. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2018. 04. 018.
- Meek KM. Corneal collagen-its role in maintaining corneal shape and transparency [J]. *Biophys Rev*, 2009, 1(2): 83-93. DOI: 10. 1007/s12551-009-0011-x.
- Sinha NR, Balne PK, Bunyak F, et al. Collagen matrix perturbations in corneal stroma of Ossabaw mini pigs with type 2 diabetes [J]. *Mol Vis*, 2021, 27: 666-678.
- Boote C, Kamma-Lorger CS, Hayes S, et al. Quantification of collagen organization in the peripheral human cornea at micron-scale resolution [J]. *Biophys J*, 2011, 101(1): 33-42. DOI: 10. 1016/j. bpj. 2011. 05. 029.
- Shih KC, Lam KS, Tong L. A systematic review on the impact of diabetes mellitus on the ocular surface [J/OL]. *Nutr Diabetes*, 2017, 7(3): e251 [2024-03-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28319106/>. DOI: 10. 1038/nutd. 2017. 4.
- Krueger RR, Ramos-Esteban JC. How might corneal elasticity help us understand diabetes and intraocular pressure? [J]. *J Refract Surg*, 2007, 23(1): 85-88. DOI: 10. 3928/1081-597X-20070101-13.
- Tekin K, Sekeroglu MA, Kiziltoprak H, et al. Corneal densitometry in healthy corneas and its correlation with endothelial morphometry [J]. *Cornea*, 2017, 36(11): 1336-1342. DOI: 10. 1097/ICO. 0000000000001363.
- Blackburn BJ, Jenkins MW, Rollins AM, et al. A review of structural and biomechanical changes in the cornea in aging, disease, and photochemical crosslinking [J/OL]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2019, 7: 66 [2024-03-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31019909/>. DOI: 10. 3389/fbioe. 2019. 00066.
- Gekka M, Miyata K, Nagai Y, et al. Corneal epithelial barrier function in diabetic patients [J]. *Cornea*, 2004, 23(1): 35-37. DOI: 10. 1097/00003226-200401000-00006.
- Ma A, Mak MS, Shih KC, et al. Association of long-term glycaemic control on tear break-up times and dry eye symptoms in Chinese patients with type 2 diabetes [J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2018, 46(6): 608-615. DOI: 10. 1111/ceo. 13146.
- Koh S, Maeda N, Ikeda C, et al. Ocular forward light scattering and corneal backward light scattering in patients with dry eye [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(10): 6601-6606. DOI: 10. 1167/iovs. 14-15125.

(收稿日期:2024-04-28 修回日期:2024-07-02)

(本文编辑:刘艳 施晓萌)