

# 糖尿病对角膜影响的研究进展

徐昕琦<sup>1</sup> 高雯<sup>2</sup>

1. 蚌埠医科大学 安徽蚌埠 233000

2. 安徽省第二人民医院 安徽合肥 230001

**摘要：**随着糖尿病的患病率不断增加，近年来糖尿病性角膜病变受到广泛关注。慢性高血糖可改变角膜各层组织的形态、代谢和生理，影响角膜角膜上皮、角膜神经、角膜内皮细胞及泪膜等结构，引起一系列角膜疾病。本文就糖尿病对角膜各组织结构的影响进行综述，以期有助于临床诊疗。

**关键词：**糖尿病；角膜；并发症

## 引言

糖尿病（简称DM）是一种慢性病症，表现为血糖水平持续升高，属于全身性的代谢障碍疾病<sup>[1]</sup>。在我国，糖尿病的发病率逐年攀升，已经成为一个不容忽视的公共卫生挑战<sup>[2-3]</sup>。糖尿病患者常伴有眼部并发症，这些并发症是导致失明的重要病因之一。长期的血糖过高会对角膜的多层结构及其功能造成影响，进而引发角膜的病变<sup>[4]</sup>。近期，糖尿病引起的角膜病变引起了学术界的广泛关注，研究指出，在糖尿病患者的病程中，有高达三分之二的人可能会出现角膜病变<sup>[5]</sup>。1981年，Schultz等人<sup>[6]</sup>首次提出了糖尿病性角膜病变（DK）这一术语，其典型的临床表现是角膜的知觉阈值明显提高，敏感性下降，并且这种敏感性的降低与糖尿病的患病时长紧密相关。另外，研究还发现，长期的血糖升高可能会改变角膜上皮、神经、内皮细胞以及泪膜的结构<sup>[7]</sup>。本篇文章将对糖尿病如何影响角膜的不同组织结构进行详细论述。

## 1 糖尿病对角膜上皮细胞的影响

糖尿病性角膜病变是糖尿病最常见且病程最长的并发症之一<sup>[8]</sup>。糖尿病患者长期血糖增高，易发生角膜上皮功能障碍<sup>[9]</sup>。相比健康者而言，糖尿病患者的角膜上皮细胞密度更低、厚度更薄，屏障功能更弱，有研究结果显示糖尿病患者的平均角膜上皮脆性明显高于健康人，且糖尿病视网膜病变患者的上皮脆性增加更为明显<sup>[10-12]</sup>。Liu等<sup>[12]</sup>根据糖尿病视网膜病变的临床分期进行病例对照研究发现，随着眼底病程的发展，角膜上皮基底细胞和角膜基质细胞的密度逐渐降低。此外，有研究发现糖尿病导致的角膜基底层异常也会造成角膜上皮与下层角膜结构的紧密连接破坏<sup>[13-14]</sup>。Dan<sup>[13]</sup>在

对糖尿病大鼠模型的研究中观察到，糖尿病大鼠比对照组健康大鼠角膜伤口愈合延迟，血管内皮生长因子受体的激活减少。研究显示，角膜表层细胞分泌了众多神经支持蛋白，特别是神经生长素（NGF）与胶质细胞产生的神经支持素（GDNF），它们在促进角膜神经恢复方面扮演着关键角色<sup>[14]</sup>。神经分布的调整很可能是糖尿病患者角膜神经细胞（CEBCs）减少的根本原因，而神经营养因子作为关键的调节分子，在糖尿病引发的角膜损伤中扮演着至关重要的角色<sup>[14]</sup>。

## 2 糖尿病对角膜基质的影响

糖尿病可能引起角膜基质结构和功能改变，导致角膜透明度丧失，威胁患者的视力<sup>[15]</sup>。有学者发现，中央角膜厚度（central corneal thickness, CCT）与糖尿病周围神经病变（diabetic peripheral neuropathy, DPN）严重程度呈正相关，且糖尿病引起角膜基质厚度增加可能与糖尿病患者CCT增厚有关<sup>[16]</sup>。Kumar<sup>[15]</sup>对糖尿病周围神经病变患者的中央角膜厚度与糖尿病疾病严重程度之间的关系进行横断面研究（16名轻度DPN患者和9名重度DPN患者），并与对照组（9名无糖尿病患者）进行比较，结果发现与对照组相比，DPN组的CCT显著增加，且3组之间的角膜基质厚度差异显著，对照组的平均角膜基质厚度为 $439.5 \pm 23.5$ 微米，轻度DPN组为 $478.9 \pm 37.5$ 微米，重度DPN组为 $494.5 \pm 39.1$ 微米。因此评估患者青光眼进展、圆锥角膜易感性和眼压时，应询问是否有糖尿病病史，并考虑到中央角膜厚度与糖尿病疾病严重程度之间的关联<sup>[17]</sup>。

### 3 糖尿病对角膜神经纤维的影响

角膜是眼科光学系统的重要组成部分，也是人体中受神经支配最密集的组织，感觉神经丰富<sup>[18]</sup>，根据糖尿病患者的随访报道，几乎一半的糖尿病患者患病25年之后出现糖尿病周围神经病变<sup>[19]</sup>。相比较大神经纤维而言，小神经纤维受高血糖影响更早，可能是周围神经变更敏感的指标<sup>[20]</sup>。

利用角膜共聚焦显微镜（简称CCM）技术，可以对微小神经纤维的损伤情况进行检测。有关研究指出，CCM技术在发现糖尿病患者的角膜神经纤维变化方面，比常规的电生理检测方法更为敏感，能够更早地揭示糖尿病周围神经病变的迹象<sup>[18]</sup>。来自德国的糖尿病研究团队进一步发现，糖尿病患者的角膜神经纤维长度、纤维密度、分支密度以及连接点数量等指标，与对照组相比均出现了明显的下降<sup>[21]</sup>。Jiang等<sup>[22]</sup>发现，在患有DPN的糖尿病患者和非DPN糖尿病患者之间差异不明显，在没有DPN的糖尿病患者的组内比较中也没有发现角膜神经纤维密度、神经分支密度和神经纤维长度的明显差异。角膜神经改变还与血糖控制水平相关，Cozzini等<sup>[23]</sup>进行回顾性队列研究发现糖化血红蛋白（HbA1c）水平与角膜CNFD、CNFL、CNBD均呈负相关。

### 4 糖尿病对角膜内皮的影响

角膜内皮在维持角膜透明性方面起着关键作用。随着年龄的增加，角膜内皮细胞密度（corneal endothelial cell density, CED）可能下降，糖尿病作为一种发病率很高的疾病，可能加速了角膜内皮的结构和功能受损<sup>[24、25]</sup>，甚至造成不可逆的水合平衡紊乱<sup>[24、25]</sup>。糖尿病会导致CED显著降低。El-Agamy等研究发现，糖尿病患者角膜的CV较高，且糖尿病患者角膜的CED显著低于对照组。此外，此研究还发现糖尿病组患者角膜的六边形细胞百分比低于对照组，角膜厚度也高于对照组，但是这两个结论没有统计学意义。

有研究结果显示，1型和2型两种类型的糖尿病都会对患者的CED和CCT造成影响，且1型糖尿病对角膜内皮细胞密度和角膜厚度的影响高于2型糖尿病（T2DM）。Amador-Muñoz<sup>[26]</sup>对T1DM及T2DM患者进行荟萃分析发现，T1DM患者比对照患者的CED降低了193个/mm<sup>2</sup>（ $P < 0.00001$ ），T2DM患者比对照患者的CED降低了151个/mm<sup>2</sup>（ $P < 0.00001$ ），并且与对照组患者相比，T1DM和T2DM患者的中央角膜厚度（CCT）显著增加，在两种类型

的糖尿病患者中，糖尿病病程和CCT变化之间都存在相关性。还有研究发现，角膜内皮细胞的变化与糖尿病视网膜病变分期有关。Durukan发现，糖尿病组的CED和六边形细胞率较低，CCT较高，并且CED与糖尿病视网膜病变分期负相关。糖尿病组与对照组之间的平均细胞面积、细胞面积系数变化和CCT测量值相似。但是Pont等研究认为不同程度的视网膜病变的CED没有差异，虽然糖尿病病程延长和代谢控制不良会造成内皮细胞明显丧失，目前尚未发现口服降糖药或注射胰岛素与CED之间的关联。此外，接受白内障手术的糖尿病患者和非糖尿病患者相比，糖尿病患者的CED比非糖尿病患者下降更多。

### 5 糖尿病角膜损伤与干眼相互影响

据报道，糖尿病患者的干眼患病率高于健康人群。糖尿病患者的慢性高血糖症、氧化应激、神经改变会影响泪液分泌并诱导泪腺改变，高血糖引发炎症反应也会造成干眼症进一步发展。Sandra等研究显示与非糖尿病患者相比，2型糖尿病患者的睑板腺功能障碍更严重，糖尿病组的眼表疾病指数显著升高，血糖与干眼症状呈正相关，睑板腺的损伤与糖尿病持续时间有关，且糖尿病与睑板腺的炎症和阻塞高度相关。

糖尿病患者角膜改变已得到证实，糖尿病性角膜病变作为DM慢性并发症之一，会造成患者视力下降甚至失明，因此关注糖尿病患者角膜改变尤其重要。目前评估糖尿病继发的角膜病变尚缺乏统一的临床评估、诊断及治疗标准，未来需建立统一标准来评估糖尿病患者的角膜病变程度，帮助现有研究成果在基础研究及临床治疗中得到更好的应用。

### 参考文献：

- [1]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. *Diabet Med.* 1998 Jul;15(7):539-53.
- [2]钟学礼（执笔）. 全国14省市30万人口中糖尿病调查报告[J]. *中华内科杂志*, 1981,20(11):678-683.
- [3]Li Y, Teng D, Shi X, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross sectional study. *BMJ.* 2020 Apr 28;369:m997.
- [4]Ladea L, Zemba M, Calancea MI, et al. Corneal Epithelial

Changes in Diabetic Patients: A Review. *Int J Mol Sci.* 2024 Mar 19;25(6):3471.

[5]Markoulli M, Flanagan J, Tummanapalli SS, et al. The impact of diabetes on corneal nerve morphology and ocular surface integrity. *Ocul Surf.* 2018 Jan;16(1):45–57. Schultz RO, Peters MA, Sobocinski K, et al. Diabetic corneal neuropathy. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1983;81:107–24.

[6] Weng J, Ross C, Baker J, et al. Diabetes-Associated Hyperglycemia Causes Rapid-Onset Ocular Surface Damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2023 Nov 1;64(14):11.

[7]Narooie-Noori F, Asharlous A, Mirzajani A, et al. Comparison of anterior segment parameters of the eye between type 2 diabetic with and without diabetic retinopathy and non-diabetic. *Int J Ophthalmol.* 2023 Apr 18;16(4):571–578.

[8]Wan L, Bai X, Zhou Q, et al. The advanced glycation end-products (AGEs)/ROS/NLRP3 inflammasome axis contributes to delayed diabetic corneal wound healing and nerve regeneration. *Int J Biol Sci.* 2022 Jan 1;18(2):809–825.

[9] Yusufoglu E, Güngör Kobat S, Keser S. Evaluation of central corneal epithelial thickness with anterior segment OCT in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int Ophthalmol.* 2023 Jan;43(1):27–33.

[10] Saini JS, Khandalavla B. Corneal epithelial fragility in diabetes mellitus. *Can J Ophthalmol.* 1995 Apr;30(3):142–6. PMID: 7627899.

[11]Liu T, Sun DP, Li DF, et al. [Observation and quantification of diabetic keratopathy in type 2 diabetes patients using in vivo laser confocal microscopy]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 2020 Oct 11;56(10):754–760. Chinese.

[12]Dan J, Zhou QJ, Xie LX. [The research progress of relationship between advanced glycation end products and diabetic keratopathy]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 2018 Jun 11;54(6):475–480. Chinese.

[13]Gong J, Ding G, Hao Z, et al. Elucidating the mechanism of corneal epithelial cell repair: unraveling the impact of growth factors. *Front Med (Lausanne).* 2024 Apr 4;11:1384500.

[14] Kumar N, Pop-Busui R, Musch DC, et al. Central Corneal Thickness Increase Due to Stromal Thickening With

Diabetic Peripheral Neuropathy Severity. *Cornea.* 2018 Sep;37(9):1138–1142.

[15] Ramm L, Spoerl E, Pillunat LE, et al. Is the Corneal Thickness Profile Altered in Diabetes Mellitus? *Curr Eye Res.* 2020 Oct;45(10):1228–1234.

[16] 李秋玉, 彭佳欣, 邵毅. 糖尿病对眼前节微环境平衡的影响研究 [J]. *国际眼科杂志*, 2021, 21(4):628–631.

[17]Cruzat A, Qazi Y, Hamrah P. In Vivo Confocal Microscopy of Corneal Nerves in Health and Disease. *Ocul Surf.* 2017 Jan;15(1):15–47.

[18] Smith HS, Argoff CE. Pharmacological treatment of diabetic neuropathic pain. *Drugs.* 2011 Mar 26;71(5):557–89.

[19]So WZ, Qi Wong NS, Tan HC, et al. Diabetic corneal neuropathy as a surrogate marker for diabetic peripheral neuropathy. *Neural Regen Res.* 2022 Oct;17(10):2172–2178.

[20] Cruzat A, Qazi Y, Hamrah P. In Vivo Confocal Microscopy of Corneal Nerves in Health and Disease. *Ocul Surf.* 2017 Jan;15(1):15–47.

[21]Ziegler D, Papanas N, Zhivov A, et al. German Diabetes Study (GDS) Group. Early detection of nerve fiber loss by corneal confocal microscopy and skin biopsy in recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes.* 2014 Jul;63(7):2454–63.

[22]Jiang MS, Yuan Y, Gu ZX, et al. Corneal confocal microscopy for assessment of diabetic peripheral neuropathy: a meta-analysis. *Br J Ophthalmol.* 2016 Jan;100(1):9–14.

[23]Cozzini T, Piona C, Marchini G, et al. In vivo confocal microscopy study of corneal nerve alterations in children and youths with Type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2021 Aug;22(5):780–786.

[24]Malhotra D, Casey JR. Molecular Mechanisms of Fuchs and Congenital Hereditary Endothelial Corneal Dystrophies. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* 2020;178:41–81.

[25]Leelawongtawun W, Surakiatchanukul B, Kampitak K, et al. Study of Corneal Endothelial Cells Related to Duration in Diabetes. *J Med Assoc Thai.* 2016 Jul;99 Suppl 4:S182–8.

[26]Amador-Muñoz DP, Conforti V, Matheus LM, et al. Diabetes Mellitus Type 1 has a Higher Impact on Corneal Endothelial Cell Density and Pachymetry than Diabetes Mellitus

Type 2, Independent of Age: A Meta-Regression Model. Cornea.  
2022 Aug 1;41(8):965-973.

**作者简介：**

徐昕琦(1999—)，女，汉族，籍贯：皖，学历：本科(硕士在读)，单位：蚌埠医科大学，职称：无，研究方向：角膜病、白内障。