

# 高血糖对角膜病变的影响及发病机制

刘乌云<sup>1</sup> 姚震宇<sup>2</sup>

(1.内蒙古民族大学临床医学院 2021 级硕士研究生 内蒙古通辽 028000 2.内蒙古民族大学附属医院 内蒙古通辽 028000)

摘要：糖尿病给社会带来了巨大的健康负担。长期高血糖的患者会出现许多并发症，几乎影响到每个器官系统，包括眼组织。糖尿病相关的眼部并发症是导致失明的主要原因，尤其是在发达国家。糖尿病视网膜病变是最常见的眼科并发症，糖尿病对眼表也有深远的临床影响。

关键词：糖尿病性角膜病变；糖尿病；角膜上皮细胞；糖尿病视网膜病变；发病机制

## 1、糖尿病角膜上皮病变

角膜上皮由 5-7 层非角化复层鳞状上皮组成，在维持角膜透明度和稳定性方面发挥着关键作用。由于角膜没有血管，糖尿病患者的泪液葡萄糖水平远低于房水和血清，因此认为角膜上皮细胞中的葡萄糖主要从房水转运。糖尿病患者角膜中的糖基化水平显著增加，并且在糖尿病角膜上皮细胞中观察到糖原颗粒的积聚。在糖尿病患者中，角膜上皮细胞暴露于持续的高水平葡萄糖中，导致各种临床上皮异常。几项研究发现，糖尿病患者的角膜上皮往往脆性增加，细胞密度降低，厚度变薄，屏障功能降低。角膜上皮的电子显微镜检查显示，糖尿病患者标本的上皮脆性增加。糖尿病患者的手术治疗往往会导致随后的上皮病变，如上皮细胞的长期侵蚀和上皮细胞缺陷的愈合不良<sup>[1]</sup>。因此，一些眼科医生建议，应该仔细考虑糖尿病患者的屈光手术，尤其是血糖不佳的患者。最近的一项研究表明，糖尿病是玻璃体视网膜手术后角膜上皮缺损的重要危险因素。白内障手术后患有上皮性角膜炎的糖尿病患者通常具有发展迅速、上皮损伤严重和角膜上皮修复缓慢的特点。

## 2、糖尿病性角膜神经病

角膜神经是三叉神经眼部的一个分支，以放射状平行进入外周角膜，然后穿透鲍曼层形成角膜基底下神经丛，该神经丛终止于角膜上皮中的自由神经末梢，包括角膜的最外层，并保护角膜免受微生物入侵。糖尿病周围神经病变（DPN）是糖尿病最常见的并发症，影响高达 50% 的糖尿病患者<sup>[2]</sup>。最近的研究报道，糖尿病患者的角膜神经纤维和分

支密度以及角膜神经纤维长度显著降低。此外，17% 的糖尿病患者每年角膜神经纤维损失 6% 或更多。

在 1 型和 2 型糖尿病患者和动物模型中，发现角膜上皮附近基底下神经丛中角膜神经纤维的长度、分支和密度减少，这与糖尿病多发性神经病的严重程度有关。体内共聚焦显微镜的详细检查显示，糖尿病患者的角膜神经弯曲和厚度增加。此外，在糖尿病患者和动物中观察到角膜敏感性降低，其程度与糖尿病的严重程度相关。

### 2.1. 糖尿病自主神经病变

糖尿病自主神经病变（DAN）是一种严重而常见的并发症，对糖尿病患者的生存和生活质量有负面影响。DAN 可能影响全身许多器官系统，如胃肠道、泌尿生殖系统和心血管系统。自主神经系统分为交感神经系统和副交感神经系统。在哺乳动物角膜中，来自颈上神经节的交感神经支配的密度因物种而异<sup>[3]</sup>。

## 3、糖尿病性角膜内皮病变

### 3.1 临床表现

角膜内皮细胞（CECs）可以根据六边形细胞（HEX）的百分比和变异系数（CV）进行表征。关于 DM 对 CEC 多形性和多聚性的影响，以往的研究并不一致。许多研究报告称，与健康对照组相比，糖尿病患者的 CEC 具有降低的 HEX 和增加的 CV，而其他研究显示没有差异<sup>[4]</sup>。大多数研究支持 DM 与 CEC 多形性和多聚体增多症恶化有关的假说。特别是，比较 1 型和 2 型糖尿病患者（分别为 T1DM 和 T2DM）的研究发现，T1DM 患者的 CEC 形态发生了更显著的变化。

### 3.2 病理机制

糖尿病角膜内皮病变的发病机制研究较少。已报道的机制主要包括线粒体自噬损伤、内质网应激和 pyroptosis 线粒体自噬是一种高度选择性的自噬形式,可在缺氧等应激条件下消除功能失调或过量的线粒体。高血糖会导致内皮细胞形态异常和线粒体自噬受损,从而导致受损线粒体的积累。体内数据还证实,线粒体自噬增加对糖尿病小鼠的 CE 具有保护作用。我们的研究表明,调节线粒体自噬可能是治疗糖尿病角膜内皮功能障碍的一种有前景的策略<sup>[5]</sup>。

内质网应激反应是维持细胞内稳态的重要调节机制。ER 应激反应的过度激活和线粒体功能障碍糖尿病发展中的主要病因。我们观察了糖尿病小鼠和糖尿病人角膜内皮细胞的 ER 应激反应激活,这诱导了 CEC 特异性的形态学变化。持续的 ER 应激反应激活可导致 CEC 丧失和角膜内皮功能障碍。因此,在糖尿病中,ER 应激的抑制可以通过线粒体途径减轻内皮细胞损失和角膜水肿。

### 4、潜在的治疗方案

糖尿病角膜疾病是在系统控制血液的前提下,然而,现有的初级治疗方法无法完全满足治疗需求,因此有必要寻找替代治疗靶点。

干细胞治疗已被认为是糖尿病角膜病变的一种新兴治疗选择。间充质干细胞(MSC)由于其多能性和再生潜力,是干细胞治疗的良好选择。MSCs 存在于各种组织中,包括骨髓、外周血、脂肪组织、胎盘、神经组织等。在机制上,骨髓间充质干细胞通过分泌肿瘤坏死因子- $\alpha$  刺激的基因/蛋白-6(TSG-6),促进角膜上皮干/祖细胞的活化,并加速巨噬细胞向抗炎 M2 表型的分化,从而减轻糖尿病性角膜损伤。

### 5、结论

随着糖尿病患者眼表损伤的临床证据越来越多,眼科医

生逐渐认识到糖尿病角膜并发症的危害,更多的眼科基础研究集中在揭示糖尿病角膜合并症的发病机制和潜在的治疗靶点。糖尿病角膜病变的明确发病机制包括晚期糖基化终产物的积累、生长因子和信号通路的失衡、持续性炎症的发生、神经营养功能的下降、干细胞的功能障碍、线粒体功能的损伤、过度氧化应激等。因此,控制炎症和过度氧化应激,改善干细胞和线粒体的功能,靶向相关的生长因子、神经营养因子和信号通路,将是开发 DK 治疗新靶点,指导 DK 临床治疗的方向。

### 参考文献:

- [1]Khan, M. A. B. et al. Epidemiology of Type 2 Diabetes – Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *J Epidemiol Glob Health* 10, 107–111, doi:10.2991/jegh.k.191028.001 (2020).
- [2]Cho, N. H. et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 138, 271–281, doi:10.1016/j.diabres.2018.02.023 (2018).
- [3]Yu, F. X. et al. The impact of sensory neuropathy and inflammation on epithelial wound healing in diabetic corneas. *Prog Retin Eye Res* 89, 101039, doi:10.1016/j.preteyeres. 2021. 101039 (2022).
- [4]Wilson, S. E. et al. The corneal wound healing response: cytokine-mediated interaction of the epithelium, stroma, and inflammatory cells. *Prog Retin Eye Res* 20,625–637,doi:10. 1016/s1350-9462(01)00008-8 (2001).
- [5]Misra, S. L. et al. Peripheral neuropathy and tear film dysfunction in type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Res* 2014, 848659, doi:10.1155/2014/848659 (2014).