

2型糖尿病患者角膜神经损伤相关因素分析

郑雯丹*, 胡丽婷#, 姜楠, 刘雪晴, 袁子腾

青岛大学附属医院眼科, 山东 青岛

收稿日期: 2025年5月11日; 录用日期: 2025年6月4日; 发布日期: 2025年6月12日

摘要

目的: 探讨2型糖尿病(Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM)患者各项临床及生化指标与糖尿病角膜神经病变的相关性。方法: 选择2024年4月至2024年10月我院收治的75例(150眼) T2DM患者为研究对象。利用Pearson相关性分析比较一般资料及生化指标与角膜上皮神经丛神经纤维长度、密度之间的相关性。构建多重线性回归分析筛选糖尿病角膜神经病变的相关危险因素。按照血尿酸水平三分位间距将所收集的T2DM患者分为3组: A组($SUA < 283 \mu\text{mol/L}$, $n = 25$)、B组($283 \leq SUA \leq 366 \mu\text{mol/L}$, $n = 25$)、C组($SUA > 366 \mu\text{mol/L}$, $n = 25$), 进一步分析尿酸水平与角膜神经参数的关系。按照是否存在糖尿病视网膜病变将所收集的T2DM患者分为2组, 探讨患者眼底视网膜病变与角膜神经参数的关系。结果: (1) 糖化血红蛋白、糖尿病病程、尿酸、肌酐与角膜神经长度负相关, 糖化血红蛋白、肌酐与主干神经密度负相关, 糖尿病病程、肌酐、尿酸与分支神经密度负相关(P 均 <0.05); (2) 多重线性回归分析显示糖化血红蛋白、糖尿病病程及尿酸与角膜神经长度相关(P 均 <0.05)。 (3) 进一步按照尿酸水平三分位间距分组, C组患者角膜神经纤维长度、分支神经密度均低于A、B两组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), A、B两组之间各指标无明显差异($P > 0.05$)。 (4) 按照是否存在糖尿病视网膜病变分组, 存在糖尿病视网膜病变的患者角膜神经长度及主干神经密度均低于无糖尿病视网膜病变的患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 高尿酸、血糖控制不佳及糖尿病病程延长与糖尿病角膜神经病变密切相关。高尿酸水平的T2DM患者角膜神经损伤更为明显, T2DM患者也应注意尿酸水平的控制。存在糖尿病视网膜病变的患者更容易出现角膜神经病变, 行眼底检查时应注意角膜神经的随访观察。

关键词

2型糖尿病, 角膜神经, 尿酸, 共聚焦显微镜, 糖尿病视网膜病变

Analysis of Related Factors of Corneal Nerve Damage in Patients with Type 2 Diabetes

Wendan Zheng*, Liting Hu#, Nan Jiang, Xueqing Liu, Ziteng Yuan

Department of Ophthalmology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 郑雯丹, 胡丽婷, 姜楠, 刘雪晴, 袁子腾. 2型糖尿病患者角膜神经损伤相关因素分析[J]. 临床医学进展, 2025, 15(6): 735-743. DOI: 10.12677/acm.2025.1561783

Abstract

Objective: To investigate the correlation between the clinical and biochemical indexes of type 2 diabetes (T2DM) patients and diabetes corneal neuropathy. **Method:** 75 T2DM patients admitted to our hospital from April 2024 to October 2024 were selected as the study subjects. Using Pearson correlation analysis and multiple linear regression analysis to compare the correlation between general data and biochemical indicators and the length and density of corneal basal plexus nerve fibers under confocal microscopy. The enrolled patients with type 2 diabetes mellitus were stratified into three groups according to serum uric acid (SUA) level tertiles: Group A (SUA < 283 $\mu\text{mol/L}$, $n = 25$), Group B ($283 \leq \text{SUA} \leq 366 \mu\text{mol/L}$, $n = 25$), and Group C ($\text{SUA} > 366 \mu\text{mol/L}$, $n = 25$), to further analyze the impact of uric acid levels on corneal nerve parameters. Additionally, patients were divided into two groups based on the presence or absence of diabetic retinopathy (DR) to investigate the relationship between retinal pathology and corneal nerve parameters. **Result:** (1) Glycated hemoglobin (HbA1c), diabetes duration, uric acid, and creatinine levels showed negative correlations with corneal nerve fiber length (CNFL) ($P < 0.05$). HbA1c and creatinine were negatively correlated with corneal nerve fiber density (CNFD), while diabetes duration, creatinine, and uric acid were negatively correlated with corneal nerve branch density (CNBD) ($P < 0.05$ for all). (2) HbA1c, diabetes duration, and uric acid were independently associated with CNFL ($P < 0.05$). (3) According to the interquartile range of uric acid levels, the corneal nerve fiber length and branch nerve density of patients in group C were lower than those in groups A and B ($P < 0.05$), and there were no significant differences in various indicators between groups A and B ($P > 0.05$). (4) According to whether DR exists, the corneal nerve length and main nerve density of DR patients are lower than those of NDR T2DM patients ($P < 0.05$). **Conclusion:** Hyperuricemia, poor glycemic control, and prolonged diabetes duration were significantly associated with diabetic corneal neuropathy. T2DM patients with hyperuricemia exhibited more severe corneal nerve damage, highlighting the importance of uric acid management in this population. Moreover, the presence of diabetic retinopathy was correlated with a higher risk of corneal neuropathic changes, suggesting that corneal nerve evaluation should be incorporated into routine ophthalmic follow-up, particularly during fundus examinations in diabetic patients.

Keywords

Type 2 Diabetes Mellitus, Corneal Nerve, Uric Acid Corneal Confocal Microscopy, Diabetes Retinopathy

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

糖尿病(Diabetes Mellitus, DM)是一种累及全球范围的慢性代谢性疾病,其发病率越来越高,预测到2045年全球成人糖尿病患者总数将达到7.83亿[1]。DM常见的并发症有糖尿病肾病、糖尿病周围神经病变、糖尿病足、糖尿病眼部并发症等。糖尿病角膜神经病变是常见的眼部并发症之一,主要的临床表现有瞬目频率降低、泪液分泌减少、泪膜稳定性下降、角膜上皮损伤后愈合延迟、持续性上皮缺损等,严重者可进展为角膜溃疡穿孔甚至眼内炎[2]。角膜共聚焦显微镜(Corneal Confocal Microscopy, CCM)是一

种快速、非侵入性和可重复性的技术，能够以高分辨率对人类角膜进行显微结构评估，使角膜神经形态可视化，为观测角膜神经形态和量化神经测量参数提供便利。目前已有大量研究证明，糖尿病患者角膜神经的解剖结构较非糖尿病患者发生明显变化，例如角膜神经纤维长度、神经纤维密度、神经主干数量和角膜神经串珠的数量均减少，神经纤维弯曲度增加等[3]-[5]。目前，2型糖尿病(Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM)患者角膜神经损伤与其糖化血红蛋白、糖尿病病程、血尿酸水平(Serum Uric Acid, SUA)、血脂谱、肾功能指标、维生素 D 水平等代谢参数，以及是否合并糖尿病视网膜病变(Diabetic Retinopathy, DR)之间的相关性尚未完全阐明。基于此，本研究拟通过 CCM 检测，系统分析 T2DM 患者各项临床及生化指标与角膜神经损伤程度的相关性，以期对糖尿病角膜神经病变的早期预警和临床干预提供理论依据。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

选择 2024 年 4 月至 2024 年 10 月我院收治的 75 例(150 眼)T2DM 患者为研究对象。

(1) 患者纳入标准：1) T2DM 患者符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》中相关诊断流程和标准[6]；2) 年龄 50~70 岁之间；3) 临床资料完整；4) 均行 CCM 检查，图像质量清晰，资料完整。

(2) 患者排除标准：1) 长期角膜接触镜配戴史。2) 眼外伤、眼部手术及激光治疗史。3) 眼部其他疾病史：如翼状胬肉、圆锥角膜、眼部各种感染性和非感染性炎症、青光眼病史。4) 眼部长期应用糖皮质激素、免疫抑制剂、抗生素等眼部用药病史。5) 影响神经功能的其他全身性疾病和相关治疗史，如中枢神经系统疾病、颈椎或腰椎病、三叉神经病变、结缔组织病等。6) 使用别嘌呤醇、利尿剂及其他影响尿酸代谢的药物。

(3) 分组：按照尿酸水平三分位间距将所收集的 75 例 T2DM 患者分为 A 组($SUA < 283 \mu\text{mol/L}$, $n = 25$)、B 组($283 \leq SUA \leq 366 \mu\text{mol/L}$, $n = 25$)、C 组($SUA > 366 \mu\text{mol/L}$, $n = 25$)；按照是否存在 DR 将患者分为 DR 组($n = 50$)及 NDR 组($n = 25$)。

2.2. CCM 检查

(1) 仪器：采用激光共聚焦显微镜(HRT3-RCM 型，德国海德堡公司)对角膜神经进行观察。该设备光源使用波长 670 nm 的红色激光，通过高数值孔径物镜联合反射显微镜和荧光显微镜的反射激光束以及固有光束对厚组织标本进行观察，平均放大约 800 倍，拍摄范围 $400 \mu\text{m} \times 400 \mu\text{m}$ (384 像素 $\times$ 384 像素)。

(2) 检查方法：在设备检查镜头前涂适量医用超声耦合剂后，安装一次性无菌角膜接触帽，受检眼滴入 2 滴 0.4%盐酸奥布卡因滴眼液数分钟后轻置无菌开睑器；嘱患者采取坐位，并遵医嘱采取特定的眼位，操作者调整显微镜焦距至角膜上皮层、上皮神经层及深浅基质层，拍摄角膜中央及周边上方、下方、鼻侧、颞侧神经丛图像，每层至少拍摄 10 张图片。每个受检者选择 6 张(3 张/眼)图片，进行图像定量分析，两只眼取结果的平均值。CCM 量化参数主要包括：角膜主干神经密度(CNFD：每平方毫米主神经总数)、角膜分支神经密度(CNBD：每平方毫米分支总数)、角膜神经纤维长度(CNFL：每平方毫米主神经和分支神经总长度)。

(3) 图片分析方法：采用 ImageJ 软件的 Neuron J 插件描记角膜上皮神经纤维，计算每平方毫米神经纤维长度及主干和分支神经数量。

2.3. 相关资料收集

收集所有受试者年龄、性别、糖尿病病程、BMI 值、实验室指标：血糖[糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FPG)]、血脂[三酰甘油(TG)、胆固醇、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)]、肾功能[血

肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、尿酸(UA)、25 羟维生素 D。TyG 指数 = $\text{Ln} [\text{空腹血糖}(\text{mg/dL}) \times \text{空腹甘油三酯}(\text{mg/dL})/2]$ 。根据糖尿病视网膜病变的标准[7]，由专业的眼科医师对糖尿病视网膜病变进行严重程度评估。

2.4. 统计学分析

采用 SPSS 27.0 软件进行统计学分析。正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，两组间比较采用独立样本 t 检验，三组间比较采用单因素 ANOVA 检验(事后比较采用 LSD-t 检验)。非正态分布计量资料以中位数及四分位间距[M(QL,QU)]表示，采用秩和检验。计数资料以 n(%)表示，采用 χ^2 检验。Pearson 相关分析探讨受检者临床指标与 CCM 检查结果的相关性，多重线性回归分析探索影响 T2DM 患者角膜上皮神经长度的相关因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. T2DM 患者临床指标与 CCM 下角膜神经参数的相关性分析

将收集的各项临床指标与 CCM 下角膜神经参数进行 Pearson 相关性分析，HbA1c、肌酐、糖尿病病程、尿酸与角膜神经长度负相关，HbA1c、肌酐与主干神经密度负相关，糖尿病病程、肌酐、尿酸与分支神经密度负相关(均为 $P < 0.05$)，具有统计学意义；患者年龄、甘油三酯、TyG 指数、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、尿素氮、胆固醇与角膜神经长度、密度无明显相关性(均为 $P > 0.05$) (见表 1)。

Table 1. Correlation analysis between corneal nerve parameters under CCM and various clinical indicators in T2DM patients
表 1. CCM 下角膜神经参数与 T2DM 患者各临床指标相关性分析

指标	神经长度(CNFL, mm/mm ²)		主干神经密度(CNFD, 个/mm ²)		分支神经密度(CNBD, 个/mm ²)	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
年龄	0.113	0.333	-0.042	0.720	0.054	0.643
HbA1c	-0.263	0.023*	-0.230	0.047*	-0.156	0.182
糖尿病病程	-0.278	0.016*	-0.153	0.189	-0.237	0.041*
肌酐	-0.346	0.002**	-0.256	0.028*	-0.272	0.019*
尿素氮	-0.149	0.202	-0.182	0.119	-0.079	0.498
甘油三酯	-0.115	0.325	-0.211	0.069	-0.003	0.976
TyG 指数						
BMI 值						
胆固醇	-0.096	0.413	-0.141	0.228	-0.006	0.957
低密度脂蛋白						
BMI	0.071	0.545	-0.103	0.380	-0.062	0.595
胆固醇	-0.062	0.596	-0.139	0.234	-0.074	0.528
低密度脂蛋白	-0.101	0.388	-0.146	0.212	-0.121	0.300
高密度脂蛋白	0.143	0.232	0.049	0.682	0.122	0.308
维生素 D	0.181	0.198	0.222	0.117	0.067	0.638
尿酸	-0.297	0.010**	-0.143	0.220	-0.251	0.030*

注：* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ 。

3.2. 糖尿病角膜神经病变相关因素的多重线性回归分析

为了进一步筛选 T2DM 患者角膜神经病变的各项相关因素，将 Pearson 相关性分析中有统计学意义的因素 HbA1c、糖尿病病程、肌酐、尿酸纳入多重线性回归分析。以 T2DM 患者角膜神经长度为因变量，糖尿病病程、HbA1c、肌酐、尿酸为自变量构建多重线性回归方程，结果显示，糖尿病病程、HbA1c、尿酸与 T2DM 患者角膜神经长度仍具有相关性(均为 $P<0.05$)，肌酐与角膜神经长度无明显相关性($P>0.05$) (见表 2)。提示该病变的发生发展受多重代谢因素影响，后续将针对相关因素进行进一步研究。

Table 2. Multiple linear regression analysis of factors associated with corneal neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus

表 2. T2DM 患者角膜神经病变相关因素的多重线性回归分析

因素	回归系数	T 值	显著性	VIF
糖尿病病程	-0.15	-2.628	0.009**	1.140
尿酸水平	-0.016	-2.818	0.012*	1.395
肌酐	-0.011	-1.512	0.121	1.421
HbA1c	-0.576	-2.717	0.010**	1.023
F 值	7.807			
调整后的 R ²	0.272			
D-W	2.058			

注：* $P<0.05$ ，** $P<0.01$ 。

3.3. T2DM 患者尿酸水平与 CCM 下角膜神经参数的关系

为进一步验证尿酸水平与角膜神经损伤的密切相关性，本研究采用三分位法将 75 例 T2DM 患者按血尿酸水平分为 3 组，系统分析各组间角膜神经纤维长度及密度的差异性。

3.3.1. 各组一般资料及生化指标比较

A 组 25 例(男 9 例，女 16 例)，年龄 62.36 ± 7.18 岁；B 组 25 例(男 14 例，女 11 例)，年龄 62.40 ± 9.52 岁；C 组 25 例(男 16 例，女 9 例)，年龄 59.12 ± 10.11 岁。3 组不同尿酸水平患者之间年龄、性别、HbA1c、糖尿病病程以及是否存在糖尿病视网膜病变均无明显差异，无统计学意义(均为 $P>0.05$) (见表 3)。

Table 3. Comparison of general information and biochemical indicators between different uric acid groups

表 3. 不同尿酸分组之间一般资料及生化指标比较

组别	A 组	B 组	C 组	F/χ^2	P
年龄	62.36 ± 7.18	62.40 ± 9.52	59.12 ± 10.11	1.086	0.343
男(例/%)	9/36%	14/56%	16/64%	4.167	0.125
糖尿病病程	13.44 ± 7.14	10.24 ± 8.38	9.76 ± 5.73	1.946	0.150
HbA1c	8.29 ± 1.84	7.99 ± 2.09	8.06 ± 1.75	0.169	0.845
DR (例/%)	9/36%	6/24%	10/40%	1.560	0.458

3.3.2. 各组受检者 CCM 下角膜神经参数比较

在 CCM 图像中显示 A、B 组患者角膜上皮神经纤维大多更为密集，走行平缓，CCM 成像神经纤维反光强、更为粗壮(如图 1(a)、图 1(b))，C 组患者角膜上皮神经丛神经纤维稀疏，弯曲度增加，神经纤维较为纤弱，呈弱反光(如图 1(c))。

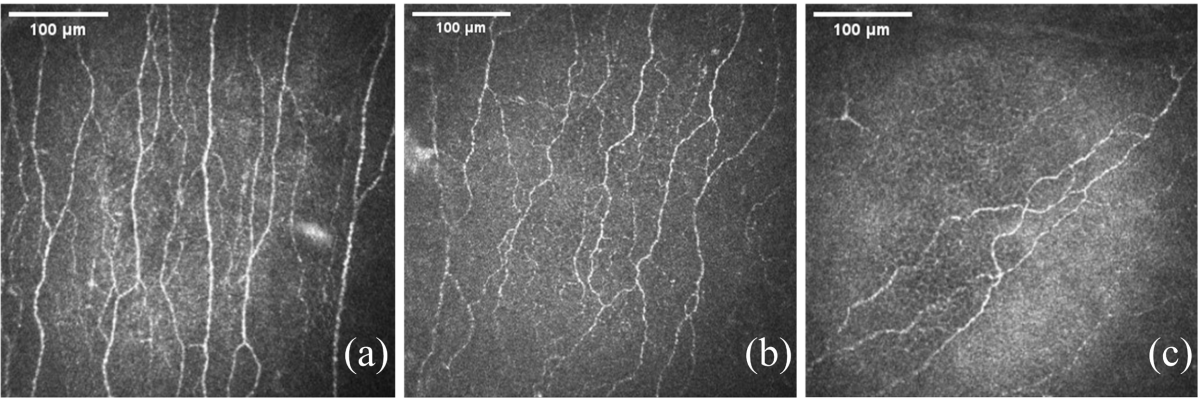


Figure 1. (a), (b), and (c) are examples of morphological manifestations of nerve fibers in the corneal subepithelial plexus of patients in groups A, B, and C respectively. The shooting range is $400\text{ }\mu\text{m} \times 400\text{ }\mu\text{m}$ ($384\text{ pixels} \times 384\text{ pixels}$), and the scanning depth of the microscope is approximately $50\text{ }\mu\text{m}$. Zoom in Multiple $\times 800$

图 1. (a)、(b)、(c)分别为 A、B、C 组患者角膜上皮神经丛神经纤维形态学表现示例，拍摄范围 $400\text{ }\mu\text{m} \times 400\text{ }\mu\text{m}$ ($384\text{ 像素} \times 384\text{ 像素}$)，显微镜扫描深度大约 $50\text{ }\mu\text{m}$ ，放大倍数 $\times 800$

C 组患者角膜神经长度、分支神经密度均低于 A、B 两组，差异具有统计学意义($P < 0.05$)，主干神经密度未见明显差异($P > 0.05$)。A、B 两组之间比较，角膜神经长度、密度均无明显差异($P > 0.05$) (见表 4)。

Table 4. Comparison of CCM neurological parameters in 3 groups of patients with different uric acid levels
表 4. 3 组不同尿酸水平患者 CCM 神经参数比较

分组	角膜神经长度(CNFL, mm/mm ²)	主干神经密度(CNFD, 个/mm ²)	分支神经密度(CNBD, 个/mm ²)
A 组	15.18 $\pm$ 3.84	29.36 $\pm$ 8.59	30.78 $\pm$ 13.46
B 组	14.59 $\pm$ 4.00	29.14 $\pm$ 8.03	30.32 $\pm$ 16.83
C 组	11.84 $\pm$ 3.21 ^{ab}	25.44 $\pm$ 5.66	21.18 $\pm$ 11.93 ^{ab}
<i>F</i>	4.434	2.25	3.47
<i>P</i>	0.015	0.11	0.037

注：^{ab} $P < 0.05$ ，分别与 A、B 两组比较均为 $P < 0.05$ 。

3.4. T2DM 患者眼底视网膜病变与角膜神经参数的关系

为了进一步验证糖尿病角膜神经病变与糖尿病视网膜病变两者之间存在相关性，我们按照是否存在 DR 将患者分为 2 组，DR 组患者糖尿病病程显著大于 NDR 的患者($P < 0.001$)，2 组之间年龄、性别、HbA1c 均无明显差异(均为 $P > 0.05$) (见表 5)。

Table 5. Comparison of general information and biochemical indicators between DR group and NDR group
表 5. DR 组与 NDR 组一般资料及生化指标比较

组别	NDR 组(n = 50)	DR 组(n = 25)	T/χ^2	<i>P</i>
年龄	61.94 $\pm$ 8.66	59.72 $\pm$ 9.79	0.997	0.322
男(例/%)	25/50%	14/56%	0.240	0.624
糖尿病病程	9.26 $\pm$ 6.93	14.92 $\pm$ 6.48	3.402	0.001***
HbA1c	7.99 $\pm$ 1.77	8.36 $\pm$ 2.08	0.792	0.431

注：DR 代表存在糖尿病视网膜病变，NDR 代表无糖尿病视网膜病变，*** $P < 0.001$ 。

DR 组与 NDR 组患者 CCM 下角膜神经参数比较,DR 患者角膜神经长度及主干神经密度均低于 NDR 的 T2DM 患者,差异具有统计学意义($P < 0.05$),分支神经密度未见明显差异($P > 0.05$) (见表 6)。

Table 6. Comparison of corneal nerve parameters under CCM between patients in the DR group and the NDR group
表 6. DR 组与 NDR 组患者 CCM 下角膜神经参数比较

分组	角膜神经长度(CNFL, mm/mm ²)	主干神经密度(CNFD, 个/mm ²)	分支神经密度(CNBD, 个/mm ²)
NDR (n = 50)	14.45 ± 3.82	29.20 ± 7.22	27.96 ± 14.57
DR (n = 25)	12.26 ± 4.09	25.19 ± 7.95	26.08 ± 16.52
<i>T</i>	2.284	2.279	0.503
<i>P</i>	0.025*	0.026*	0.616

注: * $P < 0.05$ 。

4. 讨论

糖尿病(DM)是一种以糖代谢紊乱为主要特征的全身代谢性疾病,可导致心血管系统、肾脏、眼部等多器官功能损害。近年研究表明,除高血糖这一核心病理因素外,其他危险因素,如血压、血脂、体重、肌酐和尿酸等,也可能共同参与糖尿病并发症的发生发展过程[8]。例如,高尿酸是 T2DM 合并糖尿病周围神经病变的危险因素[9];合并高甘油三酯血症或肾功能不全的糖尿病患者,其视网膜病变的发生风险显著增加[10]。糖尿病并发症的发生发展是多因素共同作用的结果。

糖尿病眼表并发症目前已受到广泛关注,正常的角膜神经分布及功能与眼表稳态密切相关,糖尿病患者角膜神经纤维长度、密度均减少,神经纤维弯曲增加,角膜神经的解剖结构发生明显变化[11]。由解剖结构变化引起神经功能障碍,除了角膜敏感性下降还可引起泪液分泌减少、角膜上皮损伤后愈合延迟、角膜溃疡、穿孔及感染等[12]。

糖尿病角膜神经病变的机制复杂,晚期糖基化产物积聚,神经源性营养因子、P 物质和胰岛素样生长因子缺乏,内源性小单链非编码 RNA 调控机制异常等多种因素均与角膜神经损伤有关[13]。在已有的研究结果中[14][15],HbA1c 水平及糖尿病病程与角膜神经之间存在关联,糖尿病病程长或者血糖控制不佳的患者角膜神经损伤更为严重,我们的研究结果与之相似。另外我们发现 T2DM 患者尿酸、肌酐水平也与角膜神经长度呈负相关。为了进一步探讨尿酸、HbA1c、糖尿病病程、肌酐对糖尿病角膜神经病变的影响,构建了多重线性回归分析。角膜神经长度代表显微镜视野中所有神经纤维和分支长度的综合测量,在分析 CCM 图像时,不同测量者对神经主干及分支的定义可能存在差异,因此神经长度的可重复性均较主干及分支神经密度高[16][17]。在多重线性回归分析中,我们选定角膜神经长度为因变量,尿酸、HbA1c 以及糖尿病病程在控制其他变量后仍与角膜神经长度相关,而肌酐的影响不再显著。说明在本实验中,肌酐对角膜神经损伤的影响可能是通过 HbA1c、糖尿病病程、尿酸水平或其他条件介导的。

尿酸正常水平下为人体有效抗氧化剂,而高尿酸水平可激活氧化应激通路,发挥促炎、促氧化作用[18]。先前研究结果中,Zhang 等[19],认为高尿酸可能是糖尿病周围神经病变的危险因素;一项 Meta 分析显示[20],高尿酸血症可能是评估 T2DM 患者发生糖尿病周围神经病变的风险指标。角膜神经为全身末梢神经的一部分,先前缺乏尿酸水平与糖尿病患者角膜神经损伤的相关性分析。本研究通过相关性分析及多元线性回归分析发现,血尿酸水平与角膜神经损伤存在显著相关性,为了明确尿酸与角膜神经病变的关系,我们进一步将收集的 T2DM 患者按尿酸水平三分位间距分为 3 组,分组中高尿酸水平的患者,角膜神经长度和分支神经密度均较低,角膜神经纤维损伤较其他两组更为明显,其损伤机制可能与高尿酸引起的氧化应激有关。尿酸水平过高时,刺激 NADPH 氧化酶活性,引起线粒体钙超载,诱导 ROS 生成,

激活氧化应激反应[21];高尿酸还可引起炎症细胞因子释放促炎信号诱导炎症级联反应,氧化应激及炎症反应可造成神经损害,影响神经传导功能[22]。正常情况下尿酸为人体有效抗氧化剂,本研究中 A、B 两组之间角膜神经纤维参数无明显差异,可能与 A、B 组患者尿酸值均偏低、仍处在正常范围内有关。

糖尿病视网膜病变(DR)是糖尿病常见眼部并发症之一。申[23]、Han [24]等,发现 DR 患者角膜神经损伤较 NDR 患者明显,DR 病情严重程度与角膜上皮神经丛变化具有显著相关性。本实验按照是否存在 DR 将患者分组,DR 组患者角膜神经长度、主干神经密度均较 NDR 组患者减少,角膜神经损伤更为明显。随着糖尿病视网膜病变的发生,糖尿病患者角膜上皮神经丛也会发生改变,这与先前的研究结果[23]-[25]一致。

综上所述,我们认为高尿酸、血糖控制不佳及糖尿病病程延长与糖尿病角膜神经病变密切相关。高尿酸水平的 T2DM 患者角膜神经损伤更为明显,T2DM 患者除了严加控制血糖或许也需要注意尿酸水平的控制,合理膳食、预防糖尿病角膜神经病变的发生发展。DR 患者更容易出现糖尿病角膜神经病变,行眼底检查时也应注意角膜神经的随访观察。目前,国内外关于尿酸水平与角膜神经损伤相关性的研究较少,在未来样本量更大、地域更广、实验设计更全面、分组更为精确的前瞻性纵向研究值得进一步探索。

伦理批准和知情同意

本研究流程遵守《赫尔辛基宣言》的要求,受试对象或其亲属已签署知情同意书,通过青岛大学附属医院伦理委员会批准(批文号:QYFYWZLL30043)。

基金项目

国家青年科学基金项目,项目编号 81900824。

参考文献

- [1] Ding, W., Chen, G., Deng, S., Zeng, K., Lin, K., Deng, B., *et al.* (2022) Calycosin Protects against Oxidative Stress-Induced Cardiomyocyte Apoptosis by Activating Aldehyde Dehydrogenase 2. *Phytotherapy Research*, **37**, 35-49. <https://doi.org/10.1002/ptr.7591>
- [2] Zhou, Q., Yang, L., Wang, Q., Li, Y., Wei, C. and Xie, L. (2022) Mechanistic Investigations of Diabetic Ocular Surface Diseases. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, **13**, Article ID: 1079541. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1079541>
- [3] Ferdousi, M., Kalteniece, A., Petropoulos, I., Azmi, S., Dhage, S., Marshall, A., *et al.* (2020) Diabetic Neuropathy Is Characterized by Progressive Corneal Nerve Fiber Loss in the Central and Inferior Whorl Regions. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **61**, Article No. 48. <https://doi.org/10.1167/iovs.61.3.48>
- [4] De Clerck, E.E.B., Schouten, J.S.A.G., Berendschot, T.T.J.M., Koolschijn, R.S., Nuijts, R.M.M.A., Schram, M.T., *et al.* (2020) Reduced Corneal Nerve Fibre Length in Prediabetes and Type 2 Diabetes: The Maastricht Study. *Acta Ophthalmologica*, **98**, 485-491. <https://doi.org/10.1111/aos.14359>
- [5] 何香莲, 王政来, 王少林 糖尿病视网膜病变不同时期角膜神经纤维和细胞结构损害的研究[J]. 宁夏医学杂志, 2023, 45(3): 262-264.
- [6] 中国糖尿病协会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)(上)[J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41(8): 668-695.
- [7] 中华医学会眼科学分会眼底病学组, 中国医师协会眼科医师分会眼底病学组. 我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2022 年)[J]. 中华眼底病杂志, 2023(2): 99-124.
- [8] Ceriello, A. and Praticchizzo, F. (2021) Variability of Risk Factors and Diabetes Complications. *Cardiovascular Diabetology*, **20**, Article No. 101. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01289-4>
- [9] 申格格, 周洁, 陈艳艳, 等. 2 型糖尿病患者血尿酸与糖尿病周围神经病变相关性的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2023, 31(10): 764-768.
- [10] Perais, J., Agarwal, R., Evans, J.R., Loveman, E., Colquitt, J.L., Owens, D., *et al.* (2023) Prognostic Factors for the Development and Progression of Proliferative Diabetic Retinopathy in People with Diabetic Retinopathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **2023**, CD013775. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd013775.pub2>
- [11] 薛君发, 董燕玲, 周庆军, 等. 糖尿病角膜神经病变的研究进展[J]. 中华眼科杂志, 2021(8): 630-636.

- [12] Mansoor, H., Tan, H.C., Lin, M.T., Mehta, J.S. and Liu, Y. (2020) Diabetic Corneal Neuropathy. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, Article No. 3956. <https://doi.org/10.3390/jcm9123956>
- [13] Zhou, T., Lee, A., Lo, A.C.Y. and Kwok, J.S.W.J. (2022) Diabetic Corneal Neuropathy: Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article No. 816062. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.816062>
- [14] Chao, C., Wang, R., Jones, M., Karson, N., Jussel, A., Smith, J., *et al.* (2020) The Relationship between Corneal Nerve Density and Hemoglobin A1c in Patients with Prediabetes and Type 2 Diabetes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **61**, Article No. 26. <https://doi.org/10.1167/iovs.61.12.26>
- [15] 郝静, 孙敬文, 陈志杰, 等. 2型糖尿病患者血糖控制水平与角膜神经损伤的相关性[J]. 眼科新进展, 2022, 42(1): 62-66.
- [16] Ostrovski, I., Lovblom, L.E., Farooqi, M.A., Scarr, D., Boulet, G., Hertz, P., *et al.* (2015) Reproducibility of *in Vivo* Corneal Confocal Microscopy Using an Automated Analysis Program for Detection of Diabetic Sensorimotor Polyneuropathy. *PLOS ONE*, **10**, e0142309. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142309>
- [17] Raasing, L.R.M., Vogels, O.J.M., Datema, M., Tannemaat, M.R., Veltkamp, M. and Grutters, J.C. (2023) Fully Automatic, Semiautomatic, and Manual Corneal Nerve Fiber Analysis in Patients with Sarcoidosis. *Translational Vision Science & Technology*, **12**, Article No. 3. <https://doi.org/10.1167/tvst.12.12.3>
- [18] Zhuang, Y., Huang, H., Hu, X., Zhang, J. and Cai, Q. (2022) Serum Uric Acid and Diabetic Peripheral Neuropathy: A Double-Edged Sword. *Acta Neurologica Belgica*, **123**, 857-863. <https://doi.org/10.1007/s13760-022-01978-1>
- [19] Zhang, H., Vladimir, C., Zhang, Z., Zhou, W., Xu, J., Zhao, W., *et al.* (2023) Serum Uric Acid Levels Are Related to Diabetic Peripheral Neuropathy, Especially for Motor Conduction Velocity of Tibial Nerve in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Journal of Diabetes Research*, **2023**, Article ID: 3060013. <https://doi.org/10.1155/2023/3060013>
- [20] Zhang, X., Zhang, X., Li, X., Zhao, X., Wei, G., Shi, J., *et al.* (2024) Association between Serum Uric Acid Levels and Diabetic Peripheral Neuropathy in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Endocrinology*, **15**, Article ID: 1416311. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1416311>
- [21] Wang, H. and Jia, J. (2024) Correlation and Influencing Factors of Neurophysiological Examinations and Serum Uric Acid in Patients with Diabetic Peripheral Neuropathy: An Exploratory Study. *International Journal of Neuroscience*. <https://doi.org/10.1080/00207454.2024.2352021>
- [22] Zhang, W., Chen, L. and Lou, M. (2022) Association of Elevated Serum Uric Acid with Nerve Conduction Function and Peripheral Neuropathy Stratified by Gender and Age in Type 2 Diabetes Patients. *Brain Sciences*, **12**, Article No. 1704. <https://doi.org/10.3390/brainsci12121704>
- [23] 申海翠, 李佳, 张雪彤, 等. 糖尿病视网膜病变严重程度与角膜上皮基底神经丛变化间的相关性[J]. 国际眼科杂志, 2022, 22(9): 1569-1572.
- [24] Han, J., Liang, H. and Guo, J. (2021) Correlation of the Retinopathy Degree with the Change of Ocular Surface and Corneal Nerve in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Ophthalmology*, **14**, 750-758. <https://doi.org/10.18240/ijo.2021.05.17>
- [25] Akkul, Z., Erkilic, K., Sener, H., Polat, O.A. and Er Arslantas, E. (2024) Diabetic Corneal Neuropathy and Its Relation to the Severity of Retinopathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: An *in Vivo* Confocal Microscopy Study. *International Ophthalmology*, **44**, Article No. 108. <https://doi.org/10.1007/s10792-024-03043-7>