

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.17.031

## 2型糖尿病合并白内障患者血清HbA<sub>1c</sub>、25(OH)D、MMP-9 与术后并发干眼的关系分析\*

梁明明 倪焰<sup>△</sup> 杨超 丁瑜芝 冯冰

(东南大学附属中大医院眼科 江苏南京 210003)

**摘要 目的:**探讨2型糖尿病(T2DM)合并白内障患者血清糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)、25羟维生素D[25(OH)D]、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)与术后并发干眼的关系。**方法:**选取2019年1月~2023年12月在我院行超声乳化白内障吸除术联合人工晶体植入术治疗的T2DM合并白内障患者162例,根据术后是否发生干眼分为干眼组(53例)和非干眼组(109例),检测血清HbA<sub>1c</sub>、25(OH)D、MMP-9水平。采用多因素Logistic回归分析T2DM合并白内障手术患者术后并发干眼的因素,受试者工作特征(ROC)曲线分析血清HbA<sub>1c</sub>、25(OH)D、MMP-9水平对T2DM合并白内障患者术后并发干眼的预测价值。**结果:**与非干眼组比较,干眼组血清HbA<sub>1c</sub>、MMP-9水平升高,25(OH)D水平降低( $P<0.05$ )。多因素Logistic回归分析显示,T2DM病程延长( $OR=1.245, 95\%CI: 1.007\sim 1.539$ )、HbA<sub>1c</sub>升高( $OR=3.132, 95\%CI: 1.745\sim 5.624$ )、MMP-9升高( $OR=1.206, 95\%CI: 1.091\sim 1.333$ )为T2DM合并白内障手术患者术后并发干眼的独立危险因素,25(OH)D升高( $OR=0.854, 95\%CI: 0.773\sim 0.945$ )为独立保护因素( $P<0.05$ )。ROC曲线分析显示,血清HbA<sub>1c</sub>、25(OH)D、MMP-9水平联合预测T2DM合并白内障患者术后并发干眼的曲线下面积为0.921(95%CI: 0.868~0.957),大于血清HbA<sub>1c</sub>、25(OH)D、MMP-9水平单独预测的0.793(95%CI: 0.723~0.853)、0.779(95%CI: 0.707~0.840)、0.783(95%CI: 0.711~0.844)。**结论:**T2DM合并白内障患者术前血清HbA<sub>1c</sub>、MMP-9水平升高和25(OH)D水平降低与术后并发干眼密切相关,血清HbA<sub>1c</sub>、25(OH)D、MMP-9联合预测T2DM合并白内障手术患者术后并发干眼的价值较高。

**关键词:**2型糖尿病;白内障;干眼;糖化血红蛋白;25羟维生素D;基质金属蛋白酶-9

中图分类号:R587.2;R776.1 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2024)17-3359-06

## Analysis of the Relationship between Serum HbA<sub>1c</sub>, 25 (OH) D, MMP-9 and Postoperative Dry Eye in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Complicated with Cataract\*

LIANG Ming-ming, NI Yan<sup>△</sup>, YANG Chao, DING Yu-zhi, FENG Bing

(Department of Ophthalmology, Zhongda Hospital Affiliated to Southeast University, Nanjing, Jiangsu, 210003, China)

**ABSTRACT Objective:** To investigate the relationship between serum hemoglobin A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>), 25 hydroxyvitamin D [25(OH)D], matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and postoperative dry eye in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) complicated with cataract. **Methods:** 162 patients with T2DM complicated with cataract who underwent phacoemulsification combined with intraocular lens implantation in our hospital from January 2019 to December 2023 were selected, patients were divided into dry eye group (53 cases) and non-dry eye group (109 cases) according to whether dry eye occurred after surgery. The levels of serum HbA<sub>1c</sub>, 25(OH)D and MMP-9 were detected. The factors of postoperative dry eye in patients with T2DM complicated with cataract surgery were analyzed by multivariate Logistic regression, the predictive value of serum HbA<sub>1c</sub>, 25 (OH)D and MMP-9 levels for postoperative dry eye in patients with T2DM complicated with cataract were analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** Compared with non-dry eye group, the levels of serum HbA<sub>1c</sub> and MMP-9 in dry eye group increased, and the level of 25(OH)D decreased ( $P<0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that prolonged course of T2DM ( $OR=1.245, 95\%CI: 1.007\sim 1.539$ ), elevated HbA<sub>1c</sub> ( $OR=3.132, 95\%CI: 1.745\sim 5.624$ ), and elevated MMP-9 ( $OR=1.206, 95\%CI: 1.091\sim 1.333$ ) were independent risk factors for postoperative dry eye in patients with T2DM complicated with cataract surgery, Elevated 25 (OH) D ( $OR=0.854, 95\%CI: 0.773\sim 0.945$ ) was an independent protective factor ( $P<0.05$ ). ROC curve analysis showed that, the area under the curve of combined prediction of serum HbA<sub>1c</sub>, 25(OH)D and MMP-9 levels for postoperative dry eye in T2DM patients with cataract was 0.921 (95%CI: 0.868~0.957), which was greater than 0.793 (95%CI: 0.723~0.853), 0.779 (95%CI: 0.707~0.840) and 0.783 (95%CI: 0.711~0.844) predicted by serum HbA<sub>1c</sub>, 25(OH)D and MMP-9 levels alone. **Conclusion:** Elevated preoperative serum HbA<sub>1c</sub> and MMP-9 levels and the decrease of 25 (OH)D levels in patients with T2DM complicated with cataract are closely related to postoperative dry eye, and the combination of serum HbA<sub>1c</sub>, 25 (OH)D and

\* 基金项目:江苏省自然科学基金项目(BK20205870)

作者简介:梁明明(1989-),男,本科,住院医师,从事眼科方向的研究,E-mail: 17749505054@163.com

△ 通讯作者:倪焰(1970-),女,硕士,副主任医师,从事眼科方向的研究,E-mail: niyannj@163.com

(收稿日期:2024-02-06 接受日期:2024-02-28)

MMP-9 has a value in predicting postoperative dry eye in patients with T2DM complicated with cataract surgery.

**Key words:** Type 2 diabetes mellitus; Cataract; Dry eye; Hemoglobin A<sub>1c</sub>; 25 hydroxyvitamin D; Matrix metalloproteinase-9

**Chinese Library Classification(CLC):** R587.2; R776.1 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2024)17-3359-06

## 前言

2021年中国糖尿病患者人数约1.409亿,其中2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)占比超过90%<sup>[1]</sup>。白内障是T2DM患者常见的眼部并发症以及视力下降的重要原因,白内障摘除手术联合人工晶体植入术是当前T2DM合并白内障最有效的治疗方法,但仍有部分患者因术后并发干眼而严重影响患者生存质量<sup>[2,3]</sup>,因此早期预测T2DM合并白内障患者术后并发干眼十分重要。研究表明,高血糖、炎症反应、氧化应激、角膜上皮屏障破坏等引起的泪膜功能紊乱参与糖尿病相关干眼的发生发展<sup>[4]</sup>。糖化血红蛋白(hemoglobin A<sub>1c</sub>, HbA<sub>1c</sub>)为血红蛋白非酶糖化的产物,是当前评价T2DM患者血糖控制的金标准,其浓度升高与高血糖密切相关,是多种糖尿病干眼的重要危险因素<sup>[5,6]</sup>。25羟维生素D[25 hydroxyvitamin D, 25(OH)D]是维生素D(vitamin D, VD)在血液中的主要表达形式,能通过结合VD受体发挥抗炎、抗氧化等作用<sup>[7]</sup>。研究报道,25(OH)D与干眼患者病情程度相关<sup>[8]</sup>。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-9是一种明胶酶,具有促炎和破坏上皮屏障等作用<sup>[9]</sup>。研究报道,血清MMP-9水平与干眼患者病情程度相关<sup>[10]</sup>,但关于T2DM合并白内障手术患者血清HbA<sub>1c</sub>、25(OH)D、MMP-9与术后并发干眼的关系尚不清楚,基于此本研究报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取2019年1月~2023年12月在我院行超声乳化白内障吸除术联合人工晶体植入术治疗的T2DM合并白内障患者162例,本研究经我院伦理委员会批准。患者年龄范围42~76岁,平均(60.19±6.36)岁;女73例、男89例;T2DM病程中位6.00(5.00,8.00)年;白内障病程中位14.00(12.00,16.00)月;白内障类型:囊膜下性41例、皮质性45例、核性76例。纳入标准:(1)年龄18岁及以上;(2)病例资料完整;(3)T2DM符合《国家基层糖尿病防治管理指南(2018)》<sup>[11]</sup>诊断标准;(4)患者或家属自愿签署知情同意书;(5)白内障符合《眼科临床指南(中文第三版)》<sup>[12]</sup>诊断标准;(6)单眼发病;(7)中至重度白内障,且视力受损、眼底成像模糊需行超声乳化白内障吸除术联合人工晶体植入术治疗者。排除标准:(1)1型糖尿病;(2)恶性肿瘤患者;(3)合并糖尿病性视网膜病变、糖尿病性视神经病变、糖尿病性角膜病变、视网膜静脉阻塞、老年性黄斑变性等其他眼病;(4)眼外伤或眼内手术史;(5)不具备手术指征者(如眼先天性异常、色素膜炎活动期、合并眼部感染性疾病等);(6)脑卒中、心力衰竭等器质性疾病;(7)酗酒、吸烟;(8)血液系统疾病或急慢性感染;(9)已发展为视力残疾;(10)角膜接触镜佩戴史;(11)术前干眼。

### 1.2 方法

1.2.1 血清HbA<sub>1c</sub>、25(OH)D、MMP-9水平检测 采集所有患

者术前3 mL静脉血,经3000×g离心25 min,取上层血清用全自动HbA<sub>1c</sub>分析仪[东曹(上海)生物科技有限公司,型号:HLC-723G11]检测HbA<sub>1c</sub>,使用上海彩佑实业有限公司提供的25(OH)D、MMP-9酶联免疫吸附法试剂盒检测25(OH)D、MMP-9水平。

1.2.2 资料收集 收集并统计T2DM合并白内障患者一般资料,包括性别、年龄、T2DM病程、白内障病程、白内障类型、翼状胬肉、晶状体核硬度分级(使用Emery分级评估,分为I~V级)<sup>[12]</sup>、手术时间、手术切口位置(透明角膜、角巩膜隧道、巩膜隧道)、血压(收缩压、舒张压)、空腹血糖、血脂四项[总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)]、视力、眼内压、角膜厚度、泪膜破裂时间等资料。

### 1.3 干眼诊断和分组

T2DM合并白内障患者术后3个月内参考《干眼临床诊疗专家共识(2013年)》<sup>[13]</sup>诊断干眼:(1)眼部有视力波动、不适感、疲劳感、烧灼感、异物感、干燥感等主观症状之一和Schirmer I试验(无表面麻醉)≤5 mm/5 min或泪膜破裂时间≤5 s;(2)眼部有视力波动、不适感、疲劳感、烧灼感、异物感、干燥感等主观症状之一和5 mm/5 min < Schirmer I试验(无表面麻醉)≤10 mm/5 min或5 s < 泪膜破裂时间≤10 s,且角结膜荧光素染色阳性。符合以上任一项诊断为干眼。根据是否发生干眼将T2DM合并白内障患者分为干眼组(53例)和非干眼组(109例)。

### 1.4 统计学分析

使用SPSS28.0软件进行统计分析和GraphPad Prism 8.0软件制图。以(%)表示的计数资料使用 $\chi^2$ 检验;以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示的偏态分布的计量资料使用 $U$ 检验;表示的正态分布的计量资料使用 $t$ 检验;多因素Logistic回归分析T2DM合并白内障手术患者术后并发干眼的因素;受试者工作特征(Receiver operating characteristic, ROC)曲线分析血清HbA<sub>1c</sub>、25(OH)D、MMP-9水平对T2DM合并白内障手术患者术后并发干眼的预测价值,DeLong检验比较血清HbA<sub>1c</sub>、25(OH)D、MMP-9水平单独与联合预测的曲线下面积(area under the curve, AUC),检验水准设定为 $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 两组组血清HbA<sub>1c</sub>、25(OH)D、MMP-9水平比较

干眼组血清HbA<sub>1c</sub>、MMP-9水平高于非干眼组,25(OH)D水平低于非干眼组( $P<0.05$ )。见表1。

### 2.2 两组一般资料比较

干眼组T2DM病程长于非干眼组,泪膜破裂时间短于非干眼组( $P<0.05$ ),两组性别、年龄、白内障病程、白内障类型、翼状胬肉、晶状体核硬度分级、手术时间、血压、空腹血糖、手术切口位置、血脂四项、视力、眼内压、角膜厚度比较无差异( $P>0.05$ )。见表2。

表 1 两组血清 HbA<sub>1c</sub>、25(OH)D、MMP-9 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 1 Comparison of serum HbA<sub>1c</sub>, 25(OH)D and MMP-9 levels between two groups ( $\bar{x}\pm s$ )

Groups	n	HbA <sub>1c</sub> (%)	25(OH)D(nmol/L)	MMP-9(ng/mL)
Dry eye group	53	7.81±0.90	31.18±6.01	44.52±4.23
Non-Dry eye group	109	6.68±1.10	37.40±5.21	37.80±7.53
<i>t</i>	-	6.529	6.448	7.254
<i>P</i>	-	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 两组一般资料比较

Table 2 Comparison of general information between two groups

Projects	Dry eye group( <i>n</i> =53)	Non-Dry eye group( <i>n</i> =109)	$\chi^2/t/U$	<i>P</i>
Sex [cases (%)]				
Male	30(56.60)	59(54.13)	0.088	0.766
Female	23(43.40)	50(45.87)		
Age (years, $\bar{x}\pm s$ )	60.55±6.51	60.02±6.30	0.496	0.621
Course of T2DM [years, <i>M</i> ( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> )]	7.00(5.00,8.00)	5.00(4.00,8.00)	-3.241	0.001
Cataract duration [months, <i>M</i> ( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> )]	14.00(12.00,18.00)	14.00(12.00,16.00)	-1.831	0.067
Type of cataract [cases (%)]				
Subcapsular	17(32.08)	24(22.02)	5.003	0.082
Cortical	9(16.98)	36(33.03)		
Nucleality	27(50.94)	49(44.95)		
Pterygium [cases (%)]				
Yes	23(43.40)	32(29.36)	3.134	0.077
No	30(56.60)	77(70.64)		
Lens nuclear hardness classification [cases (%)]				
I ~ III Grade	22(41.51)	62(56.88)	3.375	0.066
IV ~ V Grade	31(58.49)	47(43.12)		
Operating time [min, <i>M</i> ( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> )]	24.00(23.00,26.00)	24.00(22.00,25.00)	-1.732	0.083
Location of surgical incision [cases (%)]				
Transparent cornea	9(16.98)	6(5.50)	5.593	0.061
Corneoscleral tunnel	19(35.85)	44(40.37)		
Scleral tunnel	25(47.17)	59(54.13)		
Systolic blood pressure(mmHg, $\bar{x}\pm s$ )	125.60±12.01	122.24±9.98	1.881	0.062
Diastolic blood pressure (mmHg, $\bar{x}\pm s$ )	90.98±7.46	88.98±9.34	1.361	0.176
Fasting blood glucose (mmol/L, $\bar{x}\pm s$ )	11.45(8.31,14.39)	9.93(8.17,12.71)	-1.954	0.051
TC(mmol/L, $\bar{x}\pm s$ )	5.12±0.82	4.85±1.08	1.787	0.076
TG(mmol/L, $\bar{x}\pm s$ )	1.87±0.75	1.67±0.69	1.671	0.097
HDL-C(mmol/L, $\bar{x}\pm s$ )	1.10±0.21	1.16±0.20	-1.833	0.069
LDL-C(mmol/L, $\bar{x}\pm s$ )	2.90±0.51	2.75±0.41	1.919	0.058
Vision [LogMAR, <i>M</i> ( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> )]	0.40(0.23,0.70)	0.47(0.30,0.67)	-0.982	0.326
Intraocular pressure(mmHg, $\bar{x}\pm s$ )	15.45±2.17	14.99±2.69	1.076	0.249
Corneal thickness( $\mu$ m, $\bar{x}\pm s$ )	539.01±28.88	543.43±30.56	-0.879	0.381
Tear film breakup time [s, <i>M</i> ( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> )]	9.00(8.00,10.00)	10.00(10.00,11.00)	-7.973	<0.001

### 2.3 T2DM 合并白内障手术患者术后并发干眼的多因素 Logistic 回归分析

以术后并发干眼(是/否=1/0)为因变量,表 1、表 2 有差异的项目[T2DM 病程、泪膜破裂时间、HbA<sub>1c</sub>、25(OH)D、MMP-9

(均原录入)] 为自变量,进行 Logistic 回归分析。结果显示:T2DM 病程延长、HbA<sub>1c</sub> 升高、MMP-9 升高为 T2DM 合并白内障手术患者术后并发干眼的独立危险因素,25(OH)D 升高为独立保护因素( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 T2DM 合并白内障手术患者术后并发干眼的多因素 Logistic 回归分析

Table 3 Multivariate Logistic regression analysis of postoperative dry eye in patients with T2DM complicated with cataract surgery

Variant	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P	OR	95%CI
Prolonged course of T2DM	0.219	0.108	4.088	0.043	1.245	1.007~1.539
Tear film breakup time extension	-0.093	0.055	2.866	0.090	0.911	0.818~1.015
Elevated HbA <sub>1c</sub>	1.142	0.299	14.620	<0.001	3.132	1.745~5.624
Elevated 25(OH)D	-0.157	0.051	9.359	0.002	0.854	0.773~0.945
Elevated MMP-9	0.187	0.051	13.449	<0.001	1.206	1.091~1.333

### 2.4 血清 HbA<sub>1c</sub>、25(OH)D、MMP-9 水平对 T2DM 合并白内障手术患者术后并发干眼的预测价值

通过 Logistic 回归拟合血清 HbA<sub>1c</sub>、25(OH)D、MMP-9 水平联合预测概率[Ln(P/1-P)=-11.806+1.297×HbA<sub>1c</sub>-0.205×25(OH)D+0.210×MMP-9]。绘制血清 HbA<sub>1c</sub>、25(OH)D、MMP-9 水平单

独与联合预测 T2DM 合并白内障手术患者术后并发干眼的 ROC 曲线,并计算和比较 AUC。结果显示:血清 HbA<sub>1c</sub>、25(OH)D、MMP-9 水平联合预测的 AUC 为 0.921, 大于血清 HbA<sub>1c</sub>、25(OH)D、MMP-9 水平单独预测的 0.793、0.779、0.783(Z 分别为 4.230、4.354、4.392, $P$  均<0.001)。见表 4 和图 1。

表 4 血清 HbA<sub>1c</sub>、25(OH)D、MMP-9 水平对 T2DM 合并白内障手术患者术后并发干眼的预测价值

Table 4 The predictive value of serum HbA<sub>1c</sub>, 25(OH)D and MMP-9 levels for postoperative dry eye in patients with T2DM complicated with cataract surgery

Norm	AUC	95%CI	P	Cut-off	Sensitivity(%)	Specificity(%)	Youden index
HbA <sub>1c</sub>	0.793	0.723~0.853	<0.001	6.63%	94.34	54.13	0.485
25(OH)D	0.779	0.707~0.840	<0.001	35.62 nmol/L	73.58	68.81	0.424
MMP-9	0.783	0.711~0.844	<0.001	40.21 ng/mL	88.68	61.47	0.502
Combination	0.921	0.868~0.957	<0.001	0.29	86.79	81.65	0.684

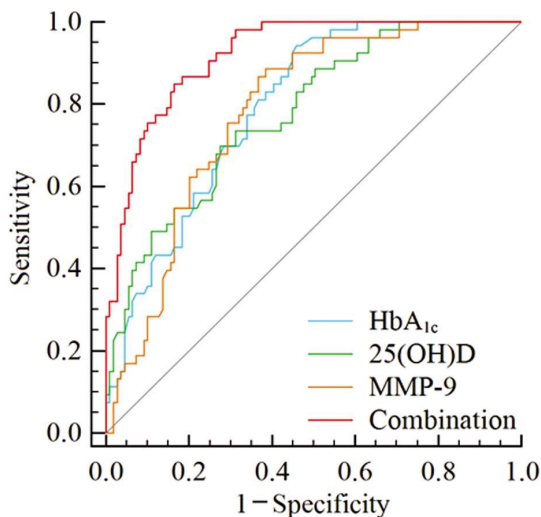


图 1 血清 HbA<sub>1c</sub>、25(OH)D、MMP-9 水平预测 T2DM 合并白内障手术患者术后并发干眼的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum HbA<sub>1c</sub>, 25(OH)D and MMP-9 levels in predicting postoperative dry eye in patients with T2DM complicated with cataract surgery

## 3 讨论

尽管近年来超声乳化白内障吸除术联合人工晶体植入术取得较大进展,但由于 T2DM 是一种系统性疾病,眼内存在高血糖、氧化应激和炎症反应等强烈病理改变,导致白内障术后约 30% 的患者会出现干眼等并发症<sup>[4]</sup>。干眼可引起眼部干涩感、视力波动、视物模糊、眼红、疼痛、眼痒、异物感等症状,伴或不伴眼组织损伤、视神经异常等,若不及时诊治还可能导致失明,面临视力残疾甚至致盲风险<sup>[5]</sup>。本研究 T2DM 合并白内障手术患者术后干眼发生率为 32.72%, 稍高于国内学者鲜依鲜等<sup>[6]</sup>报道的 20.28%,可能与术后随访时间更长有关。

HbA<sub>1c</sub> 是由血红蛋白珠蛋白  $\beta$  链 N 端缬氨酸残基同葡萄糖出现非酶糖化而形成的 Amadori 产物,是糖基化血红蛋白 A 的主要成分,正常状态下仅占人体总血红蛋白的 3%~6%,血糖升高后可增加 HbA<sub>1c</sub> 产出量,且由于血液循环中红细胞寿命约 120 d,故 HbA<sub>1c</sub> 可以反映近 2~3 个月的平均血糖水平<sup>[7]</sup>。目前 HbA<sub>1c</sub> 已被作为成人 T2DM 患者血糖控制目标及达标策略制定的重要指标<sup>[8]</sup>。HbA<sub>1c</sub> 升高也与糖尿病视网膜病变、糖尿病性白内障等糖尿病相关眼病密切相关<sup>[9]</sup>。有学者报道,相比血糖控制良好的 T2DM 患者,血糖控制欠佳的 T2DM 患者睑板腺形态异常率更高,泪膜破裂时间更短,干眼发生率更高<sup>[8]</sup>;HbA<sub>1c</sub> 升高是 2 型糖尿病并发干眼的独立危险因素<sup>[9]</sup>。然而关于血清 HbA<sub>1c</sub> 与 T2DM 合并白内障手术患者术后并发干眼的关系尚

未可知。本研究结果显示, HbA<sub>1c</sub> 升高为 T2DM 合并白内障手术患者术后并发干眼的独立危险因素, 说明术前血清 HbA<sub>1c</sub> 水平升高会增加 T2DM 合并白内障患者术后并发干眼风险。究其原因, 血清 HbA<sub>1c</sub> 升高说明 T2DM 合并白内障患者术前血糖控制较差, 持续高血糖可加速晚期糖基化终末产物的生成, 诱发泪腺、角膜、睑板腺等泪膜组织氧化应激、炎症和细胞凋亡, 紊乱泪膜功能导致术后干眼风险增加<sup>[19]</sup>。

VD 是一种类固醇激素, 参与骨代谢调控, 并具有抗氧化、抗炎等保护作用, 25(OH)D 是最活跃的 VD 形式, 不仅能反映 VD 在体内的活性浓度, 还能结合 VD 受体通过维持促氧化酶和抗氧化酶平衡抑制氧化应激反应, 并通过减少核因子- $\kappa$ B 等炎症信号通路活性发挥抗炎作用<sup>[7,20]</sup>。既往研究表明, 血清 25(OH)D 浓度降低与 T2DM 合并白内障风险增加有关<sup>[21]</sup>。高剂量放射性碘引起的泪腺组织损伤大鼠中, 补充 VD 可通过抗氧化、抗炎作用减轻泪腺组织损伤, 进而改善干眼症状<sup>[22]</sup>。Çalik 等<sup>[23]</sup>研究显示, VD 缺乏 [25(OH)D < 20 ng/mL] 或 VD 不足 [21 ng/mL ≤ 25(OH)D < 29 ng/mL] 的受检者出现了明显的干眼相关体征, 包括泪液破裂时间缩短、角膜基底上皮损伤、泪膜促炎细胞因子含量升高等。本研究结果显示, 25(OH)D 升高为 T2DM 合并白内障手术患者术后并发干眼的独立保护因素, 分析原因可能如下: 25(OH)D 能通过维持氧化酶与抗氧化酶平衡和抑制炎症信号通路激活, 保护泪膜功能以维持泪腺对泪液的分泌, 降低术后干眼风险; 同时 25(OH)D 能作为营养因子保护调节泪腺分泌的角膜神经功能, 通过降低糖尿病引起的角膜神经异常, 改善结膜杯状细胞、睑板腺、泪腺的分泌功能, 从而降低术后干眼风险<sup>[24,25]</sup>。

角膜上皮细胞与细胞间能通过相互连接作用形成有选择性通透性的屏障, 以保护代谢所需营养物质入眼并阻止致病微生物和异物侵袭, 该屏障破坏可使角膜表面泪液加速蒸发, 影响泪液分泌及稳定性, 进而导致干眼<sup>[26]</sup>。MMP-9 是由巨噬细胞、中性粒细胞、血管内皮细胞、上皮细胞、树突状细胞等多种细胞以酶原形式自胞内分泌到胞外的一种 MMP, MMP-9 通过降解细胞外基质蛋白参与炎症细胞的迁移、增殖和上皮细胞屏障破坏过程<sup>[9]</sup>。晶状体上皮细胞中 MMP-9 高表达与糖尿病合并白内障密切相关<sup>[27]</sup>。干眼症小鼠模型中, 下调 MMP-9 能通过抑制磷脂酰肌醇 3-激酶 / 蛋白激酶 B / 核因子- $\kappa$ B 和丝裂原活化蛋白激酶信号通路, 减少泪膜炎症因子表达和免疫细胞浸润, 进而改善干眼症状<sup>[28]</sup>。MMP-9 在干眼细胞模型中高表达, 敲除 MMP-9 能角膜上皮膜闭塞蛋白表达, 减少角膜上皮屏障破坏, 以维持角膜上皮结构形成和维持, 改善干眼症状<sup>[29]</sup>。最近有学者指出<sup>[30]</sup>, 糖尿病患者泪液 MMP-9 表达与干眼发生及其病情程度相关, 然而关于血清 MMP-9 与 T2DM 合并白内障手术患者术后并发干眼的关系尚未可知。本研究结果显示, MMP-9 升高为 T2DM 合并白内障手术患者术后并发干眼的独立危险因素, 推测 MMP-9 能诱导炎症细胞的迁移和增殖, 增强眼内炎症以破坏泪腺、角膜、睑板腺等泪膜组织, 影响泪液分泌而增加术后并发干眼风险; 其次, MMP-9 能通过细胞外基质蛋白降解破坏角膜上皮屏障的完整性, 降低泪膜稳定性导致术后干眼风险增加<sup>[9]</sup>。

本研究结果还发现, T2DM 病程也能影响 T2DM 合并白内

障手术患者术后并发干眼, 考虑原因: T2DM 病程越长的患者泪膜功能受持续高血糖影响更严重, 因此干眼风险更高。ROC 曲线显示, 血清 HbA<sub>1c</sub>、25(OH)D、MMP-9 水平预测 T2DM 合并白内障手术患者术后并发干眼的 AUC 为 0.793、0.779、0.783, 血清 HbA<sub>1c</sub>、25(OH)D、MMP-9 水平联合预测的 AUC 为 0.921, 大于血清 HbA<sub>1c</sub>、25(OH)D、MMP-9 水平单独预测。这说明血清 HbA<sub>1c</sub>、25(OH)D、MMP-9 水平有助于预测 T2DM 合并白内障手术患者术后并发干眼, 同时检测血清 HbA<sub>1c</sub>、25(OH)D、MMP-9 水平可以更准确地进行预测。

综上所述, 术前血清 HbA<sub>1c</sub>、MMP-9 水平升高和 25(OH)D 水平降低与 T2DM 合并白内障患者术后并发干眼有关, 血清 HbA<sub>1c</sub>、25(OH)D、MMP-9 水平联合对 T2DM 合并白内障手术患者术后并发干眼的有较高的预测价值。

#### 参考文献(References)

- [1] Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF diabetes atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 38(183): 109119.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会视网膜病变学组. 糖尿病相关眼病防治多学科中国专家共识 (2021 年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(11): 1026-1042.
- [3] 唐婷婷, 陈淑莹, 张景尚, 等. 糖尿病患者白内障术后并发症研究进展[J]. *临床眼科杂志*, 2021, 29(6): 573-576.
- [4] 胡静, 李红, 蔡善君. 糖尿病性干眼发病机制及治疗进展[J]. *国际眼科杂志*, 2022, 22(4): 583-586.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会, 中华医学会内分泌学分会. 中国成人 2 型糖尿病患者糖化血红蛋白控制目标及达标策略专家共识[J]. *中华糖尿病杂志*, 2020, 12(1): 1-12.
- [6] 黄丽, 任估凡, 龙正勒, 等. 糖化血清蛋白、血糖变异度与 2 型糖尿病合并干眼症的相关性[J]. *疑难病杂志*, 2022, 21(9): 971-975.
- [7] Rolando M, Barabino S. Dry eye disease: What is the role of vitamin D?[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2): 1458.
- [8] 古丽努尔·买买提, 谢小东, 热依兰·阿不力米提. 血清 IL-1 $\beta$ 、MMP-2、25(OH)D 水平与干眼患者病情的关系[J]. *山东医药*, 2020, 60(29): 82-84.
- [9] Bassiouni W, Ali MAM, Schulz R. Multifunctional intracellular matrix metalloproteinases: implications in disease [J]. *FEBS J*, 2021, 288(24): 7162-7182.
- [10] 邢建男, 何伟. 干眼的影响因素及其临床诊断价值探讨[J]. *天津医药*, 2023, 51(1): 100-104.
- [11] 中华医学会糖尿病学分会, 国家基层糖尿病防治管理办公室. 国家基层糖尿病防治管理指南 (2018)[J]. *中华内科杂志*, 2018, 57(12): 885-893.
- [12] 中华医学会眼科学分会编译. 眼科临床指南 (中文第三版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [13] 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): 73-75.
- [14] 中华医学会眼科学分会白内障及人工晶体学组. 中国糖尿病患者白内障围手术期管理策略专家共识(2020 年)[J]. *中华眼科杂志*, 2020, 56(5): 337-342.
- [15] 中华医学会眼科学分会白内障及人工晶体学组. 中国白内障围手术期干眼防治专家共识(2021 年)[J]. *中华眼科杂志*, 2021, 57(1):

- 17-22.
- [16] 鲜依鲜,周杨琳,姚曼. 2型糖尿病患者白内障术后干眼的风险模型构建[J]. 国际眼科杂志, 2022, 22(4): 623-628.
- [17] 周翔海,纪玲,纪立农,等. 影响糖化血红蛋白临床应用的血红蛋白变异体识别的专家共识 [J]. 中国糖尿病杂志, 2023, 31(8): 561-570.
- [18] 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.
- [19] 马若楠,吴正正,高明雪,等. 糖尿病患者干眼病理机制的研究进展[J]. 中国中医眼科杂志, 2023, 33(4): 388-391.
- [20] 中国营养学会健康管理分会. 维生素D营养状况评价及改善专家共识[J]. 中华健康管理学杂志, 2023, 17(4): 245-252.
- [21] Cho MC, Kim RB, Ahn JY, et al. Aqueous humor and serum 25-Hydroxyvitamin D levels in patients with cataracts [J]. BMC Ophthalmol, 2020, 20(1): 6.
- [22] Eksioğlu U, Atilgan HI, Yakin M, et al. Antioxidant effects of vitamin D on lacrimal glands against high dose radioiodine-associated damage in an animal model [J]. Cutan Ocul Toxicol, 2019, 38(1): 18-24.
- [23] Çalık Başaran N, Kırağlı D, Tan Ç, et al. Ocular changes and tear cytokines in individuals with low serum vitamin d levels: a cross-sectional, controlled study[J]. Ocul Immunol Inflamm, 2023, 31(2): 1-8.
- [24] Fogagnolo P, De Cilla' S, Alkabes M, et al. A review of topical and systemic vitamin supplementation in ocular surface diseases [J]. Nutrients, 2021, 13(6): 1998.
- [25] 张丽娟,梁荣斌,邵毅. 维生素D缺乏与干眼关系的研究进展[J]. 眼科新进展, 2021, 41(8): 794-796, 800.
- [26] 陈君语,潘志强. 干眼相关角膜上皮损伤的修复[J]. 中华实验眼科杂志, 2021, 39(3): 264-268.
- [27] 陈宁宁,赵铭. 糖尿病性白内障晶状体上皮细胞中MMP-9、ET-1的表达水平及其临床意义 [J]. 医学临床研究, 2022, 39(7): 1018-1021, 1025.
- [28] Han Y, Guo S, Li Y, et al. Berberine ameliorate inflammation and apoptosis via modulating PI3K/AKT/NFκB and MAPK pathway on dry eye[J]. Phytomedicine, 2023, 30(121): 155081.
- [29] 彭银艳,李江玲,姚莹,等. 杞菊地黄汤联合玻璃酸钠滴眼液对肝肾阴虚型干眼症患者眼表功能和泪液MMP-2、MMP-9水平的影响[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(12): 2333-2336, 2346.
- [30] 杨柳,刘畅,桑璇,等. 糖尿病患者眼表特征及泪液渗透压、泪液MMP-9含量诊断干眼的价值分析 [J]. 山东医药, 2020, 60(14): 54-56.

(上接第3240页)

- [19] Zhang H, Liu P, Wu X, et al. Effectiveness of Chinese herbal medicine for patients with primary insomnia: A PRISMA-compliant meta-analysis[J]. Medicine, 2019, 98(24): e15967.
- [20] 温泉,闫雪,鲁一么,等. 黄连阿胶汤加减配合推拿疗法治疗阴虚火旺型失眠患者的疗效观察 [J]. 世界中西医结合杂志, 2022, 17(1): 127-130.
- [21] 秦勇,许文杰,王枫,等. 安神定志丸联合黄连阿胶汤治疗围绝经期失眠症的临床疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(14): 2529-2532.
- [22] Xie W, Meng X, Zhai Y, et al. Panax Notoginseng Saponins: A Review of Its Mechanisms of Antidepressant or Anxiolytic Effects and Network Analysis on Phytochemistry and Pharmacology [J]. Molecules, 2018, 3(4): 940-947.
- [23] Shao L, Wang L, Shi YY, et al. Biotransformation of the saponins in Panax notoginseng leaves mediated by gut microbiota from insomniac patients[J]. J Sep Sci, 2023, 46(6): e2200803.
- [24] Lin YS, Peng WH, Shih MF, et al. Anxiolytic effect of an extract of *Salvia miltiorrhiza* Bunge (Danshen) in mice [J]. J Ethnopharmacol. 2021, 264: 113285.
- [25] Xu X, Xia M, Han Y, et al. Highly Promiscuous Flavonoid Di-O-glycosyltransferases from *Carthamus tinctorius* L.[J]. Molecules, 2024, 29(3): 604-610.
- [26] 郭闫葵,高琛,朱智羽,等. 基于"五脏-心脑-神"轴理论治疗中风后失眠对匹兹堡睡眠质量指数、中医证候评分和日常生活能力的影响[J]. 中医研究, 2022, 35(3): 15-20.
- [27] Du XY, Cao YS, Yang J, et al. Preclinical evidence and possible mechanisms of β-asarone for rats and mice with Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 956746.