

# 糖尿病相关干眼发病机制的研究进展

韩佳欣<sup>1,2</sup>, 王贺<sup>2</sup>, 郭建新<sup>2</sup>

引用: 韩佳欣, 王贺, 郭建新. 糖尿病相关干眼发病机制的研究进展. 国际眼科杂志 2020;20(12):2087-2091

基金项目: 徐州市科技项目 (No.KC17195)

作者单位:<sup>1</sup>(221004) 中国江苏省徐州市, 徐州医科大学研究生院; <sup>2</sup>(221002) 中国江苏省徐州市, 徐州医科大学附属医院眼科

作者简介: 韩佳欣, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼表疾病。

通讯作者: 郭建新, 毕业于南京医科大学, 硕士, 副教授, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 青光眼、眼底病. [guojianxin\\_724@126.com](mailto:guojianxin_724@126.com)

收稿日期: 2020-02-21 修回日期: 2020-11-02

## 摘要

糖尿病(DM)已成为世界范围内最严重的健康问题之一。糖尿病在眼部会引起角膜神经损伤、泪液成分改变、泪膜稳定性差、泪液渗透压升高、免疫炎症反应和细胞凋亡等, 这增加了眼表疾病的风险。其中, 眼表疾病又以干眼发病率高为著。本文就糖尿病相关干眼的患病相关因素、患病率及发病机制进行综述, 以期对临床治疗提供思路。

**关键词:** 糖尿病; 干眼; 泪膜; 发病机制; 眼表

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.12.15

## Research progress in the pathogenesis of dry eye associated with diabetes

Jia-Xin Han<sup>1,2</sup>, He Wang<sup>2</sup>, Jian-Xin Guo<sup>2</sup>

**Foundation item:** Xuzhou Science and Technology Project (No. KC17195)

<sup>1</sup>Graduate School of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004, Jiangsu Province, China; <sup>2</sup>Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China

**Correspondence to:** Jian-Xin Guo. Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002, Jiangsu Province, China. [guojianxin\\_724@126.com](mailto:guojianxin_724@126.com)

Received: 2020-02-21 Accepted: 2020-11-02

## Abstract

• Diabetes mellitus (DM), as one of the most serious health problems all over the world, can cause the corneal nerve damage, changes in tear composition, tear film dysfunction, increased tear osmotic pressure, immune inflammation, and apoptosis in the eye, thus increasing the risk of ocular surface diseases. Among which, the ocular surface disease is marked by the high incidence of dry eye. In this article, the relevant factors, prevalence

and pathogenesis of diabetes - related dry eye are reviewed to provide ideas for clinical treatment.

• **KEYWORDS:** diabetes mellitus; dry eye; tear film; pathogenesis; ocular surface

**Citation:** Han JX, Wang H, Guo JX. Research progress in the pathogenesis of dry eye associated with diabetes. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020;20(12):2087-2091

## 0 引言

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是一种多病因的代谢疾病,特点是慢性高血糖伴随因胰岛素(INs)分泌及/或作用缺陷引起的糖、脂肪和蛋白质代谢紊乱。根据2010年调查数据显示,我国18岁以上成年人糖尿病患病率高达9.7%,中国已经成为全球糖尿病患者最多的国家,在我国患病人群中,以2型糖尿病为主<sup>[1]</sup>。在世界范围内,目前有4.63亿成年人患有糖尿病。国际糖尿病联盟(IDF)估计,到2030年将有5.78亿成年人患有糖尿病,到2045年将有7亿人患有糖尿病<sup>[2]</sup>。糖尿病已经成为影响全球居民身心健康的主要疾病之一,且在全球各地区呈现逐渐增加的趋势。干眼是以泪膜稳态失衡为主要特征并伴有眼部不适症状的多因素眼表疾病。泪膜不稳定、泪液渗透压升高、眼表炎症与损伤及神经感觉异常是其主要的病理生理机制<sup>[3]</sup>。近年来,随着人们对糖尿病认识的逐渐深入,眼科手术的发展以及人们对健康要求的进一步提高,糖尿病对眼表及角膜的影响日益受到眼科医生及糖尿病患者的重视。其中,眼表疾病又以干眼发病率高为著。本文将近年来关于糖尿病相关干眼的患病因素、患病率与发病机制等研究做一综述。

## 1 糖尿病相关干眼的患病因素及患病率

糖尿病患者干眼的患病率明显高于健康人,糖尿病患者患干眼的几率是非糖尿病患者的1.15倍<sup>[4]</sup>。一项针对120例糖尿病患者和120名正常对照组的研究发现,38.3%的糖尿病患者有干眼,患病率高于正常对照组<sup>[5]</sup>。Wang等<sup>[6]</sup>发现中国糖尿病儿童干眼患病率为28.95%,明显高于正常对照组,低于成人糖尿病患者干眼的患病率,可能是由于儿童与成人泪膜存在差异,儿童时期泪液分泌量高于其他生长阶段,且儿童泪膜较厚,菌群较少。在我国对1360例2型糖尿病患者进行以社区为基础的研究发现,干眼的患病率为17.5%,远远高于健康组<sup>[4]</sup>,但低于既往基于医院的流行病学研究结果<sup>[5]</sup>,这种差异一方面是由于住院患者较门诊就诊患者病程较长且血糖控制不佳原因导致,另一方面是由于对于干眼的诊断标准不同导致。而一项为期9a对北卡罗来纳大学门诊就诊的81480例患者研究发现,糖尿病患者干眼患病率为14.39%,非糖尿病患者干眼患病率为10.11%。此项研究中糖尿病患者干眼的患病率明显低于前文数据,主要是由于种族影响,此项研

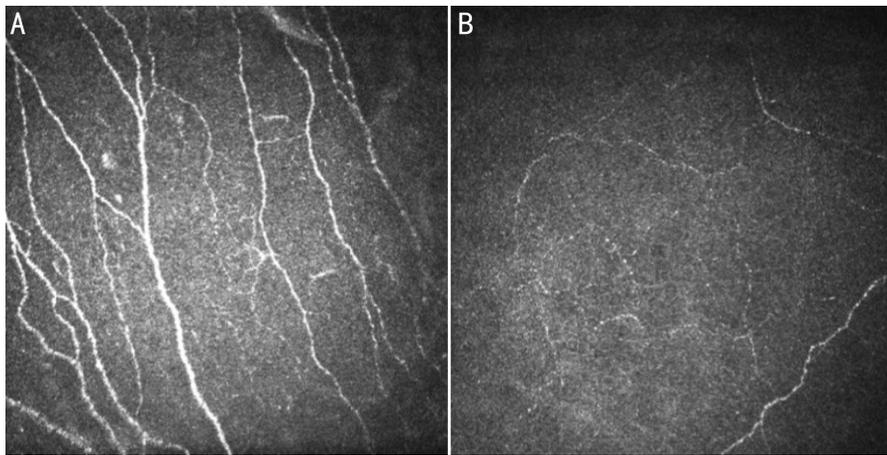


图1 角膜共聚焦显微镜下观察角膜神经纤维图像 A:正常人;B:增殖性糖尿病视网膜病变患者。

究不仅包含亚洲人,还包括白种人、黑种人、西班牙人,且更多的是白种人(50468例)<sup>[7]</sup>。DEWS II 阐述干眼的危险因素主要有年龄、性别及种族<sup>[3]</sup>。这些危险因素同样存在于糖尿病患者中,金姬等<sup>[8]</sup>研究发现病程 $\geq 5$ a的患者中,女性患者角膜荧光素染色阳性检出率均高于男性,且女性糖尿病患者泪膜破裂时间与年龄呈负相关。亚洲糖尿病患者患干眼的几率最高<sup>[7]</sup>。此外,糖尿病相关干眼还有其特有的危险因素。多项研究表明糖尿病相关干眼与糖尿病视网膜病变的严重程度、糖化血红蛋白及血糖控制情况相关<sup>[4,9-12]</sup>。综上,糖尿病患者干眼的患病率明显高于正常人,且年龄、性别、种族、糖尿病视网膜病变的严重程度、糖化血红蛋白及血糖控制情况是糖尿病患者发生干眼主要的相关因素。

## 2 糖尿病相关干眼的发病机制

### 2.1 糖尿病周围神经病变

糖尿病周围神经病变(DPN)是临床上常见的一种糖尿病并发症,发病率达50%以上<sup>[13]</sup>。角膜有丰富的神经末梢,它们来自三叉神经第一主支<sup>[14]</sup>。慢性高血糖可通过多种病理途径导致包括角膜神经在内的周围神经损伤。在糖尿病神经损伤的过程中,已经发现了许多相互交叉、相互补充的病理通路,包括氧化应激、晚期糖基化产物、多元醇途径和蛋白激酶C(PKC)激活。在糖尿病状态下,超氧化物积累导致了多元醇途径激活、晚期糖基化终末产物积累、PKC激活和己糖胺通量的增加,从而触发了进行性细胞功能障碍的前馈系统。在神经方面,代谢和血管紊乱导致神经功能受损和神经营养支持的丧失,长此以往,可以介导周围神经系统胶质细胞—神经元和雪旺细胞的凋亡<sup>[15]</sup>。研究发现,神经纤维长度和神经纤维密度在糖尿病神经病变患者中显著降低。且角膜神经密度降低随着糖尿病持续时间的延长而增加<sup>[16]</sup>(图1)。这种形态学的改变导致了角膜敏感性丧失等功能上的改变<sup>[17]</sup>。相似地,马佰凯等<sup>[18]</sup>认为糖尿病患者角膜基底神经密度下降与角膜知觉下降相一致。Dogru等<sup>[17]</sup>进一步证明糖尿病控制不良和周围神经病变导致泪液明显减少,认为存在与泪腺神经支配有关的神经病变,提出了周围神经病变影响泪腺。研究表明,睑板腺脂质的分泌和分布主要依赖于眨眼动作<sup>[19]</sup>,但糖尿病患者普遍表现为角膜敏感性下降,眨眼运动减少,导致脂质分泌减少<sup>[20]</sup>。综上,DPN主要通过两方面影响泪膜:(1)由于角膜神经纤维密度及长度的下降,导致角膜敏感性下降,瞬目次数减少,泪液蒸发过多;(2)自主神经病变引起

的泪腺神经支配减少及角膜知觉能力下降对泪腺刺激减少,引起泪液分泌不足。

### 2.2 泪液成分的改变

泪液的化学成分很复杂,除水和电解质外,还有许多其他成分,如神经肽、糖类、蛋白质等。糖尿病发生发展过程中,这些成分发生了变化,引起泪膜不稳定,进而导致干眼形成。糖尿病患者的干眼综合征与泪液蛋白的异常表达有关,这些蛋白质参与了多种重要的细胞过程,包括炎症、免疫、氧化应激以及脂质和葡萄糖代谢<sup>[21]</sup>。从总量上讲,有研究显示非增殖性糖尿病视网膜病变患者的总蛋白浓度明显低于正常人,且随着非增殖性糖尿病视网膜病变严重程度的增加,总蛋白浓度持续下降<sup>[22]</sup>。泪液蛋白浓度的下降可能是由于在高血糖期间,糖基化终末产物水平的升高可以促进自由基的产生,降低蛋白质浓度。自由基会导致结构蛋白、脱氧核糖核酸和其他代谢过程中重要的化合物的破坏,这被认为是糖尿病和糖尿病视网膜病变时泪液蛋白浓度降低的基础<sup>[23-24]</sup>。从组成上来说,糖尿病患者的泪液蛋白组成与正常人有所不同。Kim等<sup>[25]</sup>发现糖尿病患者泪液中有表达差异的蛋白质20种。Li等<sup>[21]</sup>对357种蛋白质分析发现有66种蛋白质(18.5%)仅在糖尿病和干眼综合征患者中发现。糖尿病患者泪液中的部分蛋白质浓度下调,过氧化物氧化还原蛋白和超氧化物蛋白的表达降低;而凋亡相关蛋白、免疫炎症相关蛋白以及糖代谢相关蛋白大多表达增加<sup>[21,26-27]</sup>。免疫炎症相关蛋白如基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )增加<sup>[22,28]</sup>。糖代谢相关蛋白如胰岛素样生长因子结合蛋白3(IGFBP-3)增加,有研究发现糖尿病患者泪液IGFBP-3水平上调3.5倍<sup>[27]</sup>。凋亡相关蛋白如膜联蛋白、凋亡调节因子1表达上调<sup>[21]</sup>。在神经源性炎症反应中,角膜神经末梢可向泪液中释放神经肽,其中很大比例为P物质(SP)和/或降钙素基因相关肽(CGRP),两种神经肽都通过促进上皮细胞迁移、增殖和分化以及局部炎症反应来调节细胞功能以维持角膜表面的完整性<sup>[29]</sup>。研究发现,1型糖尿病患者特别是DPN患者泪液中SP水平显著降低,且与糖尿病病程和糖尿病视网膜病变的严重程度以及角膜神经纤维密度相关,但这些异常在2型糖尿病患者以及泪膜中CGRP的分析中并未体现<sup>[30-31]</sup>。这可能是由于三叉神经中表达CGRP的轴突比表达SP的轴突更丰富,一项对小鼠的研究表明,三叉神经节神经元表达CGRP的轴突比表达SP的轴突丰富3倍以上<sup>[32]</sup>。因此,要引起泪膜CGRP水平的显著消耗,就必

须影响更多的角膜神经。糖尿病患者泪液中的葡萄糖含量升高,泪液葡萄糖水平与血糖水平相关<sup>[33-34]</sup>,糖尿病患者泪液中葡萄糖水平的升高,导致泪液中糖基化终产物(AGEs)的表达增多,而AGEs与糖基化终产物受体(RAGEs)的结合将会诱发角膜上皮细胞的氧化应激反应,造成角膜敏感性下降,从而导致干眼的发生<sup>[35]</sup>。可见,糖尿病可引起泪液中包括蛋白质、神经肽、葡萄糖等成分的改变,进一步破坏泪膜稳定性,从而导致干眼形成。

**2.3 泪膜稳定性改变** 传统观点认为泪膜从外而内分为脂质层、水液层和粘蛋白层,现在认为泪膜是两相,由脂质层覆于粘液水液层表面构成的<sup>[36]</sup>。泪膜的稳定性是通过泪液成分(主要为粘蛋白)和脂质层之间的平衡相互作用来维持的<sup>[37]</sup>。脂质层主要由睑板腺分泌,它能防止泪膜蒸发和睑缘溢出,并通过降低表面张力来稳定泪膜<sup>[38]</sup>。本课题组先前的研究发现,糖尿病视网膜病变患者泪膜脂质层厚度降低,泪膜稳定性下降,并与黄斑微血管结构改变存在相关性<sup>[39]</sup>。而睑板腺功能与泪膜脂质层厚度关系密切<sup>[40]</sup>。睑板腺功能的损害在2型糖尿病患者中较非糖尿病患者更为显著,其形态改变、粘液分泌、结膜炎症染色等与正常对照组相比差异显著<sup>[41]</sup>。分析原因可能是由于胰岛素抵抗/缺乏和高血糖对人睑板腺上皮细胞产生损害造成的<sup>[42]</sup>。研究发现,与健康组相比,2型糖尿病小鼠的睑板腺基因发生了改变,且在2型糖尿病小鼠中,上调的基因主要与脂肪酸代谢、炎症和凋亡有关,下调的基因主要与细胞的生长和分化有关<sup>[43]</sup>。就形态而言,糖尿病组腺泡密度显著低于非糖尿病组,而腺泡最长径、最短径均大于非糖尿病组<sup>[44]</sup>。随着糖尿病病程的进展,腺泡扩张,形态不规则,腺泡密度下降。在糖尿病晚期及糖尿病视网膜病变中,大部分腺泡细胞发生扩张变形,胞壁变薄。同时,糖尿病患者腺管开口存在许多异常,如管壁增厚、角化、缩窄等,可引起导管收缩、舒张功能障碍,甚至导管内脂质堵塞。脂质的停滞会导致腺泡单位的扩张,腺泡细胞壁的紊乱甚至消失,细胞间质被压缩,最终被纤维组织所取代<sup>[45]</sup>。就粘液分泌而言,腺体的开口被脂质堵塞、淤积,导致分泌减少,泪膜脂质层成分异常。这些因素导致泪液蒸发增加、泪液渗透压升高和腺体及邻近眼表周围发生炎症。由此产生的瘢痕和角化过度进一步加重了导管狭窄,并导致睑板腺功能受损。相关的异常细菌定植通过改变脂质分泌和引起炎症而进一步加重病情<sup>[46]</sup>。目前已证实泪膜的过度蒸发不仅是由于脂质层异常,还可能是由于泪膜扩散不良和表面张力增加造成的。粘蛋白主要是由杯状细胞分泌,其被认为可以通过与泪液脂质层相互作用降低表面张力<sup>[47]</sup>。粘蛋白层的改变可能导致泪液蒸发增强,最终导致与眼表炎症有关的泪液高渗,炎症介质反过来可能对杯状细胞的分化、增殖和粘蛋白分泌产生负面影响<sup>[48]</sup>。杯状细胞数量是反映眼表健康状况的重要指标,杯状细胞减少是鳞状上皮化生的重要标志。糖尿病患者鳞状上皮化生和杯状细胞损失明显增多,尤其是那些存在周围神经病变和血糖控制不佳的糖尿病患者<sup>[17]</sup>。杯状细胞丢失可能与细胞高渗导致的慢性炎症和细胞凋亡直接相关,从而导致泪膜进一步不稳定<sup>[37]</sup>。因此,由于睑板腺功能受损,脂质分泌减少,可导致脂质层变薄,泪膜不稳定;由于炎症反应与细胞凋亡造成杯状细胞密度降低,粘

蛋白减少,从而导致泪膜进一步不稳定。

**2.4 泪液渗透压的改变** 泪液渗透压的增加是干眼的一个标志,它被认为是干眼眼表损伤发病机制的中心机制<sup>[49]</sup>。有研究认为泪液渗透压可被认为是检测2型糖尿病患者干眼的最佳单项检测方法<sup>[50]</sup>。泪液渗透压在糖尿病患者中升高,尤其是在代谢控制不良和长期糖尿病患者中<sup>[20,51]</sup>。糖尿病患者主要通过泪液总量的减少和异常的泪液成分两方面增加了泪液的渗透压。就泪液总量减少而言:(1)泪液分泌量减少,在糖尿病患者中由于泪腺微血管系统的损伤、自主神经病变、角膜感觉神经病变导致泪液分泌减少<sup>[52]</sup>;(2)泪液蒸发增加,脂层异常、泪膜扩散不良和表面张力增加造成泪液蒸发增加<sup>[47]</sup>。就泪液成分而言:(1)糖尿病患者泪液中的蛋白质较正常人发生了变化<sup>[22]</sup>;(2)糖尿病患者泪液中葡萄糖含量升高<sup>[51]</sup>。泪液高渗通过一系列炎症事件的激活而损害眼表,通过上调上皮细胞的炎症因子和增加凋亡,从而导致粘蛋白表达的改变,进而导致干眼形成。

**2.5 免疫炎症反应与细胞凋亡** 免疫炎症反应与细胞凋亡在糖尿病干眼的发病机制中起到重要作用。许多炎症介质、细胞因子、免疫细胞、趋化因子及其他因子参与了糖尿病相关干眼的发病过程。在干眼患者中,应激的眼表上皮释放的促炎细胞因子如白介素1(IL-1)、IL-6、TNF- $\alpha$ 等,引起上皮损伤,并激活抗原提呈细胞(APC)。功能失调的调节性T细胞不能调节效应T细胞,特别是辅助性T(Th)17细胞,这些无限制的效应T细胞在眼表趋化因子水平增加的影响下迁移到眼表<sup>[53-55]</sup>。在成熟APC的帮助下,分泌干扰素(IFN)- $\gamma$ 的CD4<sup>+</sup>T细胞(Th1)和分泌IL-17的CD4<sup>+</sup>T细胞(Th17)激活。眼表活化T细胞及IFN- $\gamma$ 和IL-17水平升高,导致角膜屏障破坏,结膜杯状细胞密度降低<sup>[56]</sup>。同时,干眼患者泪腺和眼表上皮细胞的凋亡异常增加,局部组织中的淋巴细胞凋亡被抑制,凋亡增加导致了眼部组织的损伤和破坏,而淋巴细胞存活时间的延长促进了炎症激活状态<sup>[57]</sup>。多数研究发现IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 、转化生长因子 $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)、表皮生长因子(EGF)、趋化因子(CCL)3及趋化因子受体(CCR)5和CCR6等都在糖尿病相关干眼患者的泪液中高表达,以及结膜上皮细胞TGF- $\beta$ 1及核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)的表达增强、上皮细胞凋亡增多<sup>[58-62]</sup>。卢迪<sup>[61]</sup>研究发现糖尿病患者结膜上皮细胞的凋亡指数与结膜上皮细胞中NF- $\kappa$ B和TGF- $\beta$ 1表达呈正相关,并认为糖尿病患者结膜上皮细胞的炎症状态可能是引起细胞凋亡的重要原因。与之不同的是,Liu等<sup>[63]</sup>发现糖尿病合并干眼患者泪液中IL-17A、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 水平与正常人无明显差异,从而提示糖尿病干眼与非糖尿病干眼的发病机制不同。综上,糖尿病患者机体长期处于高血糖状态,使泪膜稳定性下降,炎症相关细胞因子表达旺盛,从而激活炎症信号通路,促进免疫炎症和细胞凋亡的发生发展,从而诱发干眼的发生。

### 3 小结

干眼是眼表疾病中最常见的糖尿病并发症,应该引起更多的关注。糖尿病相关干眼的发病机制较为复杂,且糖尿病合并干眼与单纯干眼的发病机制有所不同,故不能同一而论。根据发病机制对糖尿病相关干眼进行诊断治疗更有针对性。

## 参考文献

- 1 中华医学学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版). 中华糖尿病杂志 2018;10(1): 4-67
- 2 International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas. ninth ed. 2019. <http://www.diabetesatlas.org/>
- 3 Craig JP, Nelson JD, Azar DT, et al. TFOS DEWS II Report Executive Summary. *Ocul Surf* 2017; 15(4): 802-812
- 4 Zou X, Lu L, Xu Y, et al. Prevalence and clinical characteristics of dry eye disease in community-based type 2 diabetic patients: the Beijing eye study. *BMC Ophthalmol* 2018; 18(1): 117
- 5 De Freitas GR, Ferraz G, Gehlen M, et al. Dry eyes in patients with diabetes mellitus. *Prim Care Diabetes* 2020[Epub ahead of print]
- 6 Wang S, Jia Y, Li T, et al. Dry Eye Disease Is More Prevalent in Children with Diabetes than in Those without Diabetes. *Curr Eye Res* 2019; 44(12): 1299-1305
- 7 Ward MF 2nd, Le P, Donaldson JC, et al. Racial and Ethnic Differences in the Association Between Diabetes Mellitus and Dry Eye Disease. *Ophthalmic Epidemiol* 2019; 26(5): 295-300
- 8 金姬, 陈丽红, 刘秀伦, 等. 糖尿病患者泪膜功能的研究. 中华眼科杂志 2003; 39(1): 10-13
- 9 杨玲, 沈玺. 糖尿病性视网膜膜病变与干眼的相关性研究. 国际眼科杂志 2018; 18(4): 744-747
- 10 邓显峰, 朱峰, 陈伟, 等. 2型糖尿病与干眼症的相关性研究及其危险因素分析. 现代生物医学进展 2016; 16(13): 2503-2506
- 11 陈莉莉, 陈子林, 徐桂花, 等. 糖尿病患者泪膜功能变化的研究. 中华眼科杂志 2018; 54(10): 762-766
- 12 闫军生. 2型糖尿病发生干眼的相关因素分析. 糖尿病新世界 2019; 22(2): 28-29
- 13 莫建德, 黄萍, 李双蕾, 等. II型糖尿病周围神经病变的相关危险因素多中心调查. 公共卫生与预防医学 2018; 29(3): 81-83
- 14 李凤鸣, 谢立信. 中华眼科学. 第3版. 北京: 人民卫生出版社 2014; 217
- 15 Babizhayev MA, Stokov IA, Nosikov VV, et al. The Role of Oxidative Stress in Diabetic Neuropathy: Generation of Free Radical Species in the Glycation Reaction and Gene Polymorphisms Encoding Antioxidant Enzymes to Genetic Susceptibility to Diabetic Neuropathy in Population of Type I Diabetic Patients. *Cell Biochem Biophys* 2015; 71(3): 1425-1443
- 16 Edwards K, Pritchard N, Vagenas D, et al. Utility of corneal confocal microscopy for assessing mild diabetic neuropathy: baseline findings of the LANDMark study. *Clin Exp Optom* 2012; 95(3): 348-354
- 17 Dogru M, Katakami C, Inoue M. Tear function and ocular surface changes in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Ophthalmology* 2001; 108(3): 586-592
- 18 马佰凯, 赵昆, 马思翼, 等. 角膜基底神经弯曲度客观分析及其在干眼和糖尿病患者中的改变. 中华实验眼科杂志 2019; 37(8): 638-644
- 19 Knop E, Knop N, Millar T, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on anatomy, physiology, and pathophysiology of the meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(4): 1938-1978
- 20 Sağdıkcı HM, Ugurbas SH, Can M, et al. Tear film osmolarity in patients with diabetes mellitus. *Ophthalmic Res* 2013; 50(1): 1-5
- 21 Li B, Sheng M, Xie L, et al. Tear proteomic analysis of patients with type 2 diabetes and dry eye syndrome by two-dimensional nano-liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55(1): 177-186
- 22 Amil-Bangsa NH, Mohd-Ali B, Ishak B, et al. Total Protein Concentration and Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  in Tears of Nonproliferative Diabetic Retinopathy. *Optom Vis Sci* 2019; 96(12): 934-939
- 23 Zhang P, Li T, Wu X, et al. Oxidative stress and diabetes: antioxidative strategies. *Front Med* 2020; 14(5): 583-600
- 24 Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes* 1991; 40(4): 405-412
- 25 Kim HJ, Kim PK, Yoo HS, et al. Comparison of tear proteins between healthy and early diabetic retinopathy patients. *Clin Biochem* 2012; 45(1-2): 60-67
- 26 Zou X, Zhang P, Xu Y, et al. Quantitative Proteomics and Weighted Correlation Network Analysis of Tear Samples in Type 2 Diabetes Patients Complicated with Dry Eye. *Proteomics Clin Appl* 2020; 2020: e1900083
- 27 Stuard WL, Titone R, Robertson DM. Tear Levels of Insulin-Like Growth Factor Binding Protein 3 Correlate With Subbasal Nerve Plexus Changes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017; 58(14): 6105-6112
- 28 邹新蓉, 陆丽娜, 徐艺, 等. 2型糖尿病患者与正常人泪液学检测及泪膜功能比较. 中华实验眼科杂志 2019; 37(10): 814-819
- 29 Müller LJ, Marfurt CF, Kruse F, et al. Corneal nerves: structure, contents and function. *Exp Eye Res* 2003; 76(5): 521-542
- 30 Tummanapalli SS, Willcox M, Issar T, et al. Tear film substance P: A potential biomarker for diabetic peripheral neuropathy. *Ocul Surf* 2019; 17(4): 690-698
- 31 Tummanapalli SS, Issar T, Kwai N, et al. A Comparative Study on the Diagnostic Utility of Corneal Confocal Microscopy and Tear Neuromediator Levels in Diabetic Peripheral Neuropathy. *Curr Eye Res* 2020; 45(8): 921-930
- 32 He J, Bazan HE. Neuroanatomy and Neurochemistry of Mouse Cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016; 57(2): 664-674
- 33 Gasset AR, Braverman LE, Fleming MC, et al. Tear glucose detection of hyperglycemia. *Am J Ophthalmol* 1968; 65(3): 414-420
- 34 Sen DK, Sarin GS. Tear glucose levels in normal people and in diabetic patients. *Br J Ophthalmol* 1980; 64(9): 693-695
- 35 Shi L, Yu X, Yang H, et al. Advanced glycation end products induce human corneal epithelial cells apoptosis through generation of reactive oxygen species and activation of JNK and p38 MAPK pathways. *PLoS One* 2013; 8(6): e66781
- 36 Willcox M, Argüeso P, Georgiev GA, et al. TFOS DEWS II Tear Film Report. *Ocul Surf* 2017; 15(3): 366-403
- 37 Baudouin C, Rolando M, Benitez Del Castillo JM, et al. Reconsidering the central role of mucins in dry eye and ocular surface diseases. *Prog Retin Eye Res* 2019; 71: 68-87
- 38 Bron AJ, Tiffany JM, Gouveia SM, et al. Functional aspects of the tear film lipid layer. *Exp Eye Res* 2004; 78(3): 347-360
- 39 郭建新, 韩佳欣, 李明新, 等. 糖尿病视网膜膜病变患者泪膜脂质层厚度与黄斑微血管改变的相关性. 国际眼科杂志 2020; 20(3): 449-454
- 40 Finis D, Pischel N, Schrader S, et al. Evaluation of lipid layer thickness measurement of the tear film as a diagnostic tool for Meibomian gland dysfunction. *Cornea* 2013; 32(12): 1549-1553
- 41 Sandra Johanna GP, Antonio LA, Andrés GS. Correlation between type 2 diabetes, dry eye and Meibomian glands dysfunction. *J Optom* 2019; 12(4): 256-262
- 42 Ding J, Liu Y, Sullivan DA. Effects of Insulin and High Glucose on Human Meibomian Gland Epithelial Cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56(13): 7814-7820
- 43 Yıldız E, Zibandeh N, Özer B, et al. Effects of Type 2 Diabetes Mellitus on Gene Expressions of Mouse Meibomian Glands. *Curr Eye Res* 2020; 45(1): 72-80
- 44 吕琴, 吴双庆. 2型糖尿病干眼症患者睑板腺的形态、结构变化. 中国现代医生 2019; 57(21): 70-73

- 45 Yu T, Han XG, Gao Y, *et al.* Morphological and cytological changes of meibomian glands in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Ophthalmol* 2019; 12(9): 1415-1419
- 46 Shamsheer RP, Arunachalam C. A Clinical Study of Meibomian Gland Dysfunction in Patients with Diabetes. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2015; 22(4): 462-466
- 47 Sweeney DF, Millar TJ, Raju SR. Tear film stability: a review. *Exp Eye Res* 2013; 117: 28-38
- 48 Baudouin C, Irkeç M, Messmer EM, *et al.* Clinical impact of inflammation in dry eye disease: proceedings of the ODISSEY group meeting. *Acta Ophthalmol* 2018; 96(2): 111-119
- 49 The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf* 2007; 5(2): 75-92
- 50 Najafi L, Malek M, Valojerdi AE, *et al.* Dry eye disease in type 2 diabetes mellitus; comparison of the tear osmolarity test with other common diagnostic tests; a diagnostic accuracy study using STARD standard. *J Diabetes Metab Disord* 2015; 14: 39
- 51 Kan S, Acar U, Kizilgul M, *et al.* The effects of blood glucose regulation on tear function tests in diabetic patients. *J Fr Ophthalmol* 2017; 40(6): 499-504
- 52 Markoulli M, Flanagan J, Tummanapalli SS, *et al.* The impact of diabetes on corneal nerve morphology and ocular surface integrity. *Ocul Surf* 2018; 16(1): 45-57
- 53 Yamagami S, Hamrah P, Zhang Q, *et al.* Early ocular chemokine gene expression and leukocyte infiltration after high - risk corneal transplantation. *Mol Vis* 2005; 11: 632-640
- 54 Hamrah P, Yamagami S, Liu Y, *et al.* Deletion of the chemokine receptor CCR1 prolongs corneal allograft survival. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48(3): 1228-1236
- 55 Jin Y, Shen L, Chong EM, *et al.* The chemokine receptor CCR7 mediates corneal antigen-presenting cell trafficking. *Mol Vis* 2007; 13: 626-634
- 56 Barabino S, Chen Y, Chauhan S, *et al.* Ocular surface immunity: homeostatic mechanisms and their disruption in dry eye disease. *Prog Retin Eye Res* 2012; 31(3): 271-285
- 57 Pflugfelder SC, Jones D, Ji Z, *et al.* Altered cytokine balance in the tear fluid and conjunctiva of patients with Sjögren's syndrome keratoconjunctivitis sicca. *Curr Eye Res* 1999; 19(3): 201-211
- 58 任宁, 崔红, 孙丽霞, 等. 糖尿病并发干眼患者结膜上皮细胞中趋化因子受体表达及泪液中 Th-17 细胞数量变化. *中华实验眼科杂志* 2018; 36(9): 710-713
- 59 梅欢. 炎症因子在糖尿病干眼症患者中的作用的临床意义. 延边大学 2018
- 60 崔红, 李正日, 孙丽霞, 等. 炎症因子在糖尿病性干眼患者中的表达变化及其意义. *眼科新进展* 2018; 38(7): 651-655
- 61 卢迪. 糖尿病患者结膜上皮细胞凋亡及 TGF- $\beta$ 1 和 NF- $\kappa$ B 的表达. 延边大学 2009
- 62 Costagliola C, Romano V, De Tollis M, *et al.* TNF-alpha levels in tears: a novel biomarker to assess the degree of diabetic retinopathy. *Mediators Inflamm* 2013; 2013: 629529
- 63 Liu R, Ma B, Gao Y, *et al.* Tear Inflammatory Cytokines Analysis and Clinical Correlations in Diabetes and Nondiabetes With Dry Eye. *Am J Ophthalmol* 2019; 200: 10-15