

糖尿病对眼前节微环境平衡的影响研究

李秋玉*, 彭佳欣*, 邵毅

引用: 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. 国际眼科杂志 2021;21(4):628-631

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No.81660158)

作者单位: (330006) 中国江西省南昌市, 南昌大学第一附属医院眼科

*: 李秋玉和彭佳欣对本文贡献一致。

作者简介: 李秋玉, 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 角膜病、眼表疾病; 彭佳欣, 女, 在读本科, 研究方向: 角膜病、眼表疾病。

通讯作者: 邵毅, 男, 毕业于中山大学, 博士, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 角膜病及眼表疾病. freebee99@163.com

收稿日期: 2020-06-23 修回日期: 2021-02-25

摘要

糖尿病视网膜病变是致盲的主要原因之一, 也是最严重的糖尿病并发症之一。近期很多学者发现, 在糖尿病早期还未发生严重眼部并发症之前, 仍可对眼前节组织如角膜、结膜、泪腺、睑板腺等造成慢性损伤。我们通过现有的眼科检查技术, 综述了糖尿病对患者眼前节的影响, 有助于临床医生识别出早期糖尿病患者进而对其进行干预治疗及转诊, 从而降低糖尿病后期严重并发症的风险。

关键词: 糖尿病; 干眼; 角膜病

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2021.4.11

Effect of diabetes on microenvironment balance in anterior segment

Qiu-Yu Li*, Jia-Xin Peng*, Yi Shao

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No.81660158)

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Co-first authors: Qiu-Yu Li and Jia-Xin Peng

Correspondence to: Yi Shao. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. freebee99@163.com

Received: 2020-06-23 Accepted: 2021-02-25

Abstract

• Diabetic retinopathy caused by diabetes is one of the main causes of blindness and one of the most serious complications of diabetes. Recently, many scholars have found that in the early stage of diabetes before serious ocular complications, chronic injuries can still occur to anterior ocular tissues such as cornea, conjunctiva, meibomian glands etc. We review the impact of diabetes

on the anterior segment of the patient with existing ophthalmologic examination techniques, which can help clinicians identify patients with early diabetes and then intervene and refer them, thus reducing the risk of long-term serious complications of diabetes.

• KEYWORDS: diabetes; dry eye disease; corneal disease

Citation: Li QY, Peng JX, Shao Y. Effect of diabetes on microenvironment balance in anterior segment. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021;21(4):628-631

0 引言

糖尿病是一种胰岛素产生不足或功能受限的慢性疾病, 近年发病率呈逐渐增高的趋势^[1-2]。糖尿病的晚期眼部并发症如糖尿病视网膜病变会严重损伤患者视力, 即使长期的全身控制血糖和眼科专科治疗仍只能控制和延缓病情发展^[3]。我国多数患者常在发生眼部严重并发症后, 严重影响视力时才来院求治而首诊为糖尿病^[4]。而研究发现, 糖尿病在早期仍会对眼前节组织产生慢性损伤, 如角膜上皮缺损, 愈合不良, 会增加角膜炎的风险。角膜基质层胶原交联增加了角膜厚度及硬度, 眼压测量值增加, 合并青光眼的患者病情评估难度加大。角膜内皮受损、眼表菌群发生改变, 都可增加眼部术后并发症的风险。角膜神经密度及敏感度下降都将导致角膜神经营养并发症的发生。睑板腺功能紊乱和泪液分泌减少都将导致干眼等不适, 近年已引起许多学者的关注^[5-8]。早期患者常因角膜炎、干眼、眼部术后感染等原因来求治, 但未引起临床医生的足够重视。本文旨在总结目前的眼前节检查技术、眼前节并发症和相应的治疗, 探索和评估糖尿病与眼前节并发症的联系, 有望帮助识别出早期糖尿病患者并对其进行干预、转诊治疗, 从而降低糖尿病对患者的进一步损害。

1 糖尿病与角膜病变

角膜为眼部透明的组织, 其中的胶原纤维交联形成相对较坚硬的角膜来维持眼球的物理结构^[9]。有学者通过X射线散射技术来显示角膜结构, 认为其远比以前认识的更加复杂。在分子水平上, 可解释胶原纤维排列方式和蛋白多糖的参与形式^[10]。糖尿病患者的角膜基质层厚度和硬度增加, 青光眼的误诊率也因此升高, 有学者发现糖尿病患者的上皮细胞密度减少^[11-12], 角膜上皮细胞密度的降低也将导致细胞形状发生改变^[13], 糖尿病病程与上皮细胞密度降低、上皮细胞间的连接减弱和上皮细胞多形性改变密切相关^[8,14]。同时, 角膜内皮细胞密度减少也将导致糖尿病患者的眼部术后感染风险升高^[13]。

1.1 角膜神经 角膜上每平方毫米约有7000个感受器, 是人体内神经最密集的组织, 参与伤口愈合和泪液反应, 角膜神经对维持眼表完整性至关重要^[15]。神经的慢性损伤, 可能与氧化应激、晚期糖基化终产物、聚酯多元醇通路

和蛋白激酶 C 通路等方面的异常相关^[16]。周围神经病变也是糖尿病的严重并发症之一,但目前糖尿病对角膜神经的影响研究仍处于起步阶段。糖尿病周围神经病变和自主神经病变都将引起角膜神经纤维长度和密度的减少^[17-18]。通过眼科相关检查可测量角膜神经密度改变, Ozaki 等^[19]通过实验发现,正常大鼠角膜神经密度与年龄呈正相关,但是高糖环境会抑制这一改变。有研究使用角膜共聚焦显微镜 (corneal confocal microscopy, CCM) 和免疫荧光染色发现,伴随着病程的延长,糖尿病小鼠的角膜中树突状细胞密度升高,而神经纤维的密度降低^[15,20]。可能提示神经-免疫的相互作用参与了神经营养性角膜炎的发生。高血糖会导致树突状细胞的浸润,可能是神经纤维损伤的触发点,成为糖尿病性角膜病变的促发因素^[16]。同样, Owen 等^[21]发现糖尿病患者的角膜神经参数如纤维长度、神经纤维密度和神经纤维分支密度均降低。有学者认为角膜神经纤维长度可大致预测糖尿病患者周围神经病变的进展情况,其基础值约为 12mm/mm²,这可能有助于临床医生识别出早期糖尿病患者^[22]。Markoulli 等^[18]发现糖尿病患者的角膜神经在血糖控制干预后可再生,这也强调了糖尿病患者控制血糖的重要性。近期对于糖尿病患者角膜的研究,提示角膜神经密度与年龄之间相关性改变、角膜神经纤维的密度、长度、神经纤维分支密度和角膜中树突状细胞密度等参数可作为糖尿病周围神经病变的重要形态学标志。较长病程患者的角膜对机械压力的敏感性、温度和化学刺激的反应均降低^[23-25]。因而有学者认为,对角膜神经相关参数测量,可以初步评估角膜神经的状态,有望识别出早期的糖尿病患者^[22]。

1.2 角膜上皮 角膜上皮厚约 50 μ m, CCM 也可用来检测角膜上皮细胞的密度。Stuard 等^[11]发现,糖尿病患者的角膜上皮细胞密度以每年每平方米 10~25 个的速度衰减。高糖环境调整角膜上皮细胞分泌的生长因子和对介质的表达,从而影响上皮细胞结构和代谢^[26]。Jiang 等^[22]发现糖尿病模型鼠的角膜上皮细胞中活性氧的产生明显增加,并且角膜上皮的屏障功能显著降低。而抗氧化剂 N-乙酰半胱氨酸可显著降低糖尿病小鼠角膜细胞中活性氧的生成,改善屏障功能,促进创面愈合。进一步的研究发现蛋白激酶 B 信号通路 (AKT) 在糖尿病患者的角膜上皮中受到抑制,抗氧化剂 N-乙酰半胱氨酸也可以部分改善这一现象^[22]。这些结果表明,糖尿病延缓角膜上皮损伤的愈合,其中活性氧的氧化作用、角膜屏障功能受损和 AKT 信号通路受抑制可能是导致这一结果的原因,这为研究糖尿病患者的角膜上皮损伤提供了治疗证据。

1.3 角膜基质层 角膜基质层占角膜厚度的 90%,角膜周围厚度相比中心增加约 100 μ m。有研究发现糖尿病模型鼠的中央角膜厚度增加,其中基质层厚度增加更为明显^[27]。有研究发现糖尿病患者平均中央厚度增加约 10~30 μ m,病程持续时间也与角膜厚度增加呈正相关^[7]。据推测,角膜厚度增加可能是由于葡萄糖水平增加导致组织中晚期糖基化终产物 (AGEs) 的形成和积累^[8]。有研究表明,角膜厚度与体质量、体质量指数 (BMI)、空腹血糖 (FPG) 和 2h 血糖 (PG) 之间存在显著相关性^[28]。同时高糖环境和年龄因素会导致基质交联,角膜硬度也会因此增加,角膜厚度和硬度增加会导致眼压测量值 (IOP) 过高,

可能增加青光眼误诊率^[29]。角膜滞后值和角膜阻力因子值也会升高, Bao 等^[27]认为可能是角膜胶原纤维的非酶反应介导,从而使糖尿病患者的角膜相关参数升高。这些观察结果也可能对糖尿病患者相关的角膜扩张症和青光眼的临床治疗和认识有进一步的提示作用。Shrestha 等^[29]发现角膜基质细胞在体外培养时能够维持全部或至少部分的细胞功能,这提示了治疗角膜病变的新的研究方向。

2 糖尿病与结膜改变

糖尿病可导致眼底血管的改变。同样, Leppin 等^[20]通过结膜毛细血管镜检查发现糖尿病患者的结膜血管弯曲度增加。Khan 等^[30]发现结膜血管的宽度和屈曲程度与视网膜病变的严重程度呈正相关。糖尿病患者也可能因结膜大血管扩张而出现严重的结膜充血^[31]。结膜微血管成像技术提供了一种非侵入性的手段来检测结膜微血管动力学的改变, Fenton 等^[32]发现结膜血管长度随年龄的增长而逐渐增加。Khansaria 等^[33]研究发现,糖尿病患者的结膜血管变异性程度升高,结膜微血管减少。已有学者发现,结膜微血管病变的发生早于临床视网膜病变^[31]。可能需要进一步的研究来了解结膜和视网膜微血管病变之间的关系,但由于结膜毛细血管镜是无创且相对经济的检查,结膜微血管检测有望作为早期糖尿病的有效筛查工具。

3 糖尿病与泪膜和泪腺及睑板腺的改变

脂质、水和黏蛋白三者是泪膜的主要成分,起到保护和维持眼表健康的作用。糖尿病患者的泪膜破裂时间缩短和泪液量减少,泪液渗透压高和睑板腺功能障碍的发生率升高^[34]。有证据表明,糖尿病患者的泪膜破裂时间和泪液分泌减少^[35]。Dogru 等^[36]则进一步证明糖尿病控制不良和周围神经病变会导致泪液明显减少。除了角膜敏感度降低和神经功能障碍之外,泪腺和睑板腺微血管的功能紊乱可能也是糖尿病患者泪液功能降低的原因。有学者认为,大多数肥胖患者可被归类为糖尿病前期,这类肥胖患者结膜中杯状细胞减少^[37]。Willshire 等^[38]认为,在特定情况下测量泪液水平,可作为衡量干眼的严重程度的标准。Alberti 等^[1]发现,角膜神经和上皮细胞共同释放营养成分于泪膜,对保护细胞再生及眼表伤口的愈合至关重要。在糖尿病患者中,这些营养成分的分布发生了变化,导致角膜上皮的完整性受到破坏和神经元的减少,最终导致角膜神经营养性溃疡。糖尿病患者的泪液炎性介质和神经肽 (如 P 物质) 也发生改变^[37]。健康泪液中微生物种类主要有葡萄球菌、链球菌、假单胞菌等,泪液中的高糖水平和糖尿病引起的眼表稳态失衡促使了微生物的生长^[39]。糖尿病患者的泪液中,大肠杆菌的出现频率更高,而部分糖尿病患者的眼表也可发现肺炎克雷伯菌和肠球菌^[40]。有学者发现,糖尿病的严重程度及病程与泪液中细菌多样性和阳性检出率呈正相关^[41]。而有学者发现,2 型糖尿病患者泪液中细菌多样性更强,不动杆菌、假单胞菌、伯克霍尔德菌和罗尔斯顿菌的数量增加,与此同时,糖尿病患者的急性细菌性结膜炎的风险增加^[39]。为了充分了解这些疾病对泪液微生物群和眼表炎症风险的影响,需要在更大和更多样化的人群中进行进一步的研究。

睑板腺是位于眼睑的大型皮脂腺,可分泌脂质于泪膜中以防止泪液的过度蒸发,因此它与干眼的发生密切相关

关^[42]。证据表明胰岛素可刺激人睑板腺上皮细胞的增殖和脂质分泌,而高糖环境会导致睑板腺细胞逐渐减少,同时细胞形态也将发生改变,因此糖尿病患者睑板腺功能障碍和干眼的患病风险增高^[43]。在2型糖尿病患者中睑板腺功能障碍更为显著,其形态改变、脂质分泌、炎症反应情况等与正常对照组相比均有差异^[44]。进一步提示高糖环境会对睑板腺的功能造成变化,从而影响脂质的分泌和排出,甚至进一步引起干眼的发生。

4 糖尿病与隐形眼镜的配戴

糖尿病患者配戴隐形眼镜,使得角膜上皮脆弱性增加,从而提高了角膜损伤的风险;泪膜的不稳定性会使干眼恶化;由于隐形眼镜诱导内皮细胞聚合,可导致眼内手术后角膜内皮细胞代偿失调;再加上糖尿病患者的角膜敏感性降低,可能会增加角膜并发症(如感染性角膜炎)的风险^[45-46]。

因隐形眼镜与角膜内皮密切接触,在糖尿病患者能否配戴隐形眼镜的问题上,许多学者观点不一。在研究发现与对照组相比,糖尿病患者在配戴隐形眼镜一段时间后,角膜染色、角膜厚度、角膜敏感度等方面均无明显差异^[47]。但有学者发现,配戴隐形眼镜的患者其内皮细胞密度明显降低^[6]。这意味着隐形眼镜可能对角膜内皮细胞存在一定的影响,但相关临床研究较少,其具体机制仍需进一步深入。

5 糖尿病与眼前节并发症的治疗

糖尿病患者的治疗重点是防止视网膜并发症的发生^[1]。除了严格的控制血糖,在糖尿病早期对患者进行诊断及转诊,对于治疗和预防糖尿病患者眼前节相关的结构功能紊乱极其重要^[2,3,48]。

糖尿病患者角膜神经损伤可引起更严重的角膜炎,有学者发现重组人神经生长因子能改善神经营养性角膜炎^[49],然而它价格较昂贵。目前也有学者研究阿片类生长因子、肝细胞生长因子和其他局部治疗神经营养性角膜炎的潜在用途^[15]。然而这些药物治疗方法的研究主要是针对无糖尿病的患者。

有学者发现,在糖尿病患者眼部局部使用胰岛素可缩短伤口愈合时间^[50]。人工泪液有助于维持健康的眼表,并使视轴保持清晰。抗炎药物(如非甾体抗炎药、类固醇和环孢菌素A),也可用于减轻眼表炎症和促进上皮再生。自体血清、脐带血清能有效促进角膜神经再生和上皮愈合^[51]。神经肽P物质能减少高血糖引起的角膜上皮细胞凋亡,并通过神经激肽-1受体信号通路加速上皮愈合过程。胰岛素样生长因子1(IGF-1)促进角膜神经再生和维持眼表稳态。局部施用P物质和IGF-1衍生物可促进神经营养性角膜病变(包括糖尿病性角膜神经病变)中角膜上皮细胞的增殖和迁移^[52]。神经生长因子可刺激受损神经元的再生和杯状细胞产生黏蛋白^[53]。醛糖还原酶抑制剂可以通过减弱山梨醇-醛糖还原酶途径的激活来减少神经损伤和促进角膜上皮再生^[18]。阿片类拮抗剂纳曲酮通过加速DNA合成促进角膜伤口愈合。在1型糖尿病大鼠模型中,局部应用本品可改善角膜再生和泪液生成。在2型糖尿病小鼠模型中,局部应用纳曲酮也可促进角膜上皮修复^[54]。Di等^[55]指出骨髓间充质干细胞可减轻过度炎症反应,激活角膜祖细胞,促进角膜伤口愈合。

6 总结

糖尿病患者的并发症非常常见,而在眼前节的并发症中,由于角膜神经和上皮细胞受损,患者容易出现干眼、角膜溃疡、持续的上皮损伤等常导致眼部不适症状的并发症,严重降低了患者的生活质量。临床上可运用CCM来检查角膜神经病变情况,结膜微血管成像技术检测结膜血管的弯曲度和密度等和对角膜敏感性、泪液分泌和泪液成分的测量等非侵入性的方法来评估糖尿病患者眼前段病变程度,有助于识别出早期糖尿病患者,以便对其进行转诊及干预治疗。另外,无论病情严重程度及病程长度,严格的控制血糖需要糖尿病患者和眼科医生的共同积极应对。

参考文献

- 1 Alberti KGMM, 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. *Diabetic Med* 1998;15:539-553
- 2 Li JQ, Welchowski T, Schmid M. Prevalence, incidence and future projection of diabetic eye disease in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2020;35(1):11-23
- 3 Guthoff R. Diabetes and Eye Diseases. *Diabetol Stoffwech* 2020;15(2):122-131
- 4 Sapkota R, Chen Z, Zheng D, et al. The profile of sight-threatening diabetic retinopathy in patients attending a specialist eye clinic in Hangzhou, China. *BMJ Open Ophthalmol* 2019;4(1):e000236
- 5 De Freitas GR, Ferraz GAM, Gehlen M, et al. Dry eyes in patients with diabetes mellitus. *Prim Care Diabetes* 2020;15(1):184-186
- 6 Leem HS, Lee KJ, Shin KC. Central corneal thickness and corneal endothelial cell changes caused by contact lens use in diabetic patients. *Yonsei Med J* 2011;52:322-325
- 7 Calvo-Maroto AM, Cerviño A, Perez-Cambrodi RJ, et al. Quantitative corneal anatomy: evaluation of the effect of diabetes duration on the endothelial cell density and corneal thickness. *Ophthalmic Physiol Opt* 2015;35:293-298
- 8 Takahashi H, Ohara K, Ohmura T, et al. Glucose transporter 1 expression in corneal wound repair under high serum glucose level. *Jpn J Ophthalmol* 2000;44(5):470-474
- 9 Doughty MJ, Jonuscheit S. Corneal structure, transparency, thickness and optical density (densitometry), especially as relevant to contact lens wear—a review. *Cont Lens Anterior Eye* 2019;42(3):238-245
- 10 Meek KM, Knupp C. Corneal structure and transparency. *Prog Retin Eye Res* 2015;49:1-16
- 11 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
- 12 栾莉, 邓菲, 贾凡, 等. PEDF-MSCs对糖尿病大鼠角膜上皮损伤的修复作用及其对上皮下神经表达改变的影响. *潍坊医学院学报* 2020;42(2):88-91
- 13 Ishiko S, Yoshida A, Mori F, et al. Corneal and lens autofluorescence in young insulin-dependent diabetic patients. *Ophthalmologica* 1998;212(5):301-305
- 14 Rehany U, Ishii Y, Lahav M, et al. Ultrastructural changes in corneas of diabetic patients: an electron-microscopy study. *Cornea* 2000;19(4):534-538
- 15 Dhaheen BS, Bakir M, Jain S. Corneal nerves in health and disease. *Surv Ophthalmol* 2014;59(3):263-285
- 16 Qu JH, Li L, Tian L, et al. Epithelial changes with corneal punctate epitheliopathy in type 2 diabetes mellitus and their correlation with time

- to healing. *BMC Ophthalmol* 2018;18(1):1
- 17 Jiang MS, Yuan Y, Gu ZX, et al. Corneal confocal microscopy for assessment of diabetic peripheral neuropathy: a meta-analysis. *Br J Ophthalmol* 2016;100(1):9-14
- 18 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
- 19 Ozaki K, Terayama Y, Matsuura T, et al. Hyperglycemia Suppresses Age-Related Increases in Corneal Peripheral Sensory Nerves in Wistar Bon Kobori (WBN/Kob) Rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019;60(13):4151-4158
- 20 Leppin K, Behrendt AK, Reichard M, et al. Diabetes Mellitus Leads to Accumulation of Dendritic Cells and Nerve Fiber Damage of the Subbasal Nerve Plexus in the Cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(6):3603-3615
- 21 Owen CG, Newsom RSB, Rudnicka AR, et al. Diabetes and the Tortuosity of Vessels of the Bulbar Conjunctiva. *Ophthalmology* 2008;115(6):27-32
- 22 Jiang QW, Kaili D, Freeman J, et al. Diabetes inhibits corneal epithelial cell migration and tight junction formation in mice and human via increasing ROS and impairing Akt signaling. *Acta Pharmacol Sin* 2019;40(9):1205-1211
- 23 Zhivov A, Winter K, Hovakimyan M, et al. Imaging and quantification of subbasal nerve plexus in healthy volunteers and diabetic patients with or without retinopathy. *PLoS One* 2013;8(1):e52157
- 24 Acosta MC, Alfaro ML, Borrás F, et al. Influence of age, gender and iris color on mechanical and chemical sensitivity of the cornea and conjunctiva. *Exp Eye Res* 2006;83(4):932-938
- 25 Neira-Zalentein W, Holopainen JM, Tervo TMT, et al. Corneal sensitivity in diabetic patients subjected to retinal laser photocoagulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(8):6043-6049
- 26 Zhu L, Titone R, Robertson DM. The impact of hyperglycemia on the corneal epithelium: molecular mechanisms and insight. *Ocul Surf* 2019;17(4):644-654
- 27 Bao F, Deng M, Zheng X, et al. Effects of diabetes mellitus on biomechanical properties of the rabbit cornea. *Exp Eye Res* 2017;161:82-88
- 28 Nishitsuka K, Kawasaki R, Kanno M, et al. Determinants and risk factors for central corneal thickness in Japanese persons: the Funagata study. *Ophthalmic Epidemiol* 2011;18(5):244-249
- 29 Shrestha P, Rowsey TG, Ma JX, et al. Unravelling the stromal-nerve interactions in the human diabetic cornea Experimental. *Exp Eye Res* 2017;164:22-30
- 30 Khan MA, Katta M, Gurunadh VS, et al. A clinical correlation of conjunctival microangiopathy with grades of retinopathy in type 2 diabetes mellitus. *Med J Armed Forces India* 2017;73(3):261-266
- 31 Khansari MM, Wanek J, Tan M, et al. Assessment of conjunctival microvascular hemodynamics in stages of diabetic microvasculopathy. *Sci Rep* 2017;7(1):231-234
- 32 Fenton BM, Zweifach BW, Worthen DM. Quantitative morphometry of conjunctival microcirculation in diabetes mellitus. *Microvasc Res* 1979;18(2):153-166
- 33 Khansaria MM, Tanc M, Karamiana P, et al. Inter-visit variability of conjunctival microvascular hemodynamic measurements in healthy and diabetic retinopathy subjects. *Microvasc Res* 2018;118:7-11
- 34 DeMill DL, Hussain M, Pop-Busui R, et al. Ocular surface disease in patients with diabetic peripheral neuropathy. *Br J Ophthalmol* 2016;100(7):924-928
- 35 Goebbels M. Tear secretion and tear film function in insulin dependent diabetics. *Br J Ophthalmol* 2000;80(1):19-21
- 36 Dogru M, Katakami C, Inoue M. Tear function and ocular surface changes in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Ophthalmology* 2001;108(3):586-592
- 37 Baca JT, Finegold DN, Asher SA. Tear glucose analysis for the noninvasive detection and monitoring of diabetes mellitus. *Ocul Surf* 2007;5(4):280-293
- 38 Willshire C, Bron AJ, Gaffney EA. Basal Tear Osmolarity as a metric to estimate body hydration and dry eye severity. *Prog Retin Eye Res* 2018;64:56-64
- 39 Li S, Yi G, Peng H, et al. How ocular surface microbiota debuts in type 2 diabetes mellitus. *Front Cell Infect Microbiol* 2019;9:202
- 40 Adam M, Balci M, Bayhan HA, et al. Conjunctival flora in diabetic and nondiabetic individuals. *Turk J Ophthalmol* 2015;45(5):193-196
- 41 Martins EN, Alvarenga LS, Höfling-Lima AL, et al. Aerobic bacterial conjunctival flora in diabetic patients. *Cornea* 2004;23(2):136-142
- 42 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
- 43 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
- 44 Mishima S, Maurice DM. The oily layer of the tear film and evaporation from the corneal surface. *Exp Eye Res* 1961;1:39-45
- 45 O'Donnell C, Efron N, Boulton AJ. A prospective study of contact lens wear in diabetes mellitus. *Ophthalmic Physiol Opt* 2001;21(2):127-138
- 46 于智燕. 糖尿病患者发生干眼症的相关影响因素分析. *中国医学工程* 2020;28(6):63-65
- 47 March W, Long B, Hofmann W, et al. Safety of contact lenses in patients with diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2004;6(1):49-52
- 48 查宝丽, 刘映. 糖尿病视网膜病变中西医结合治疗研究进展. *辽宁中医药大学学报* 2020;22(4):153-157
- 49 Bonini S, Lambiasi A, Rama P, et al. Phase II randomized, double masked, vehicle-controlled trial of recombinant human nerve growth factor for neurotrophic keratitis. *Ophthalmology* 2018;125(9):1332-1343
- 50 Edwards K, Pritchard N, Dehghani C, et al. Corneal confocal microscopy best identifies the development and progression of neuropathy in patients with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications* 2017;31(8):1325-1327
- 51 Goyal S, Hamrah P. Understanding Neuropathic Corneal Pain--Gaps and Current Therapeutic Approaches. *Semin Ophthalmol* 2016;31(1-2):59-70
- 52 Nakamura M, Ofuji K, Chikama T, et al. Combined effects of substance P and insulin-like growth factor-1 on corneal epithelial wound closure of rabbit *in vivo*. *Curr Eye Res* 1997;16(3):275-278
- 53 Priyadarsini S, Rowsey TG, Ma JX, et al. Unravelling the stromal-nerve interactions in the human diabetic cornea. *Exp Eye Res* 2017;164:22-30
- 54 Zagon IS, Klocek MS, Sassani JW, et al. Dry eye reversal and corneal sensation restoration with topical naltrexone in diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 2009;127(11):1468-1473
- 55 Di G, Du X, Qi X, et al. Mesenchymal Stem Cells Promote Diabetic Corneal Epithelial Wound Healing Through TSG-6-Dependent Stem Cell Activation and Macrophage Switch. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(10):4344-4354