

糖尿病患者睑板腺功能障碍病理机制的研究进展

韩怡泽^{1,2}, 李科军¹, 马清敏¹, 樊芳¹, 唐稳稳^{1,2}, 程静^{1,3}, 晏林伟^{1,3}, 王亚峰^{1,3}

引用: 韩怡泽, 李科军, 马清敏, 等. 糖尿病患者睑板腺功能障碍病理机制的研究进展. 国际眼科杂志, 2024, 24(7): 1098-1101.

作者单位:¹(050051) 中国河北省石家庄市, 河北省人民医院眼科;²(050017) 中国河北省石家庄市, 河北医科大学;³(063210) 中国河北省唐山市, 华北理工大学

作者简介: 韩怡泽, 女, 硕士, 住院医师, 研究方向: 眼表疾病、玻璃体视网膜膜疾病。

通讯作者: 李科军, 女, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 眼表疾病、玻璃体视网膜膜疾病. likejun7800@sina.com

收稿日期: 2023-10-16 修回日期: 2024-05-20

摘要

睑板腺功能障碍是一种以睑板腺终末导管阻塞和(或)睑酯分泌的质或量异常为主要特征的慢性、弥漫性睑板腺病变, 临床上可引起泪膜异常和眼表炎症反应, 从而导致眼部刺激症状, 严重时可能损伤角膜从而影响视功能。睑板腺功能障碍可分为睑酯低排出型和高排出型, 低排出型又进一步分为腺泡萎缩型和阻塞型。随着对糖尿病研究的进展, 发现在糖尿病早期, 患者的睑板腺组织即受到慢性损伤, 导致其结构和功能均发生变化, 糖尿病患者睑板腺功能障碍的发病率更高, 程度更严重。而引起糖尿病患者睑板腺功能障碍的因素很多而且复杂, 目前机制并不是很清楚, 文章就国内外学者对糖尿病睑板腺功能障碍病理机制的研究进展作一综述。

关键词: 睑板腺功能障碍; 糖尿病; 病理机制

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2024.7.17

Research progress on the pathological mechanism of meibomian gland dysfunction in diabetic patients

Han Yize^{1,2}, Li Kejun¹, Ma Qingmin¹, Fan Fang¹, Tang Wenwen^{1,2}, Cheng Jing^{1,3}, Yan Linwei^{1,3}, Wang Yafeng^{1,3}

¹Department of Ophthalmology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, Hebei Province, China; ²Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, Hebei Province, China; ³North China University of Science and Technology, Tangshan 063210, Hebei Province, China

Correspondence to: Li Kejun. Department of Ophthalmology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, Hebei Province, China. likejun7800@sina.com

Received: 2023-10-16 Accepted: 2024-05-20

Abstract

• Meibomian gland dysfunction is a chronic and diffuse disease of the meibomian glands, characterized by obstruction and (or) abnormal secretion of the terminal ducts. Clinically, it can lead to tear film abnormalities and inflammation of the ocular surface, resulting in symptoms of ocular irritation and potential corneal damage that may impact visual function. Meibomian gland dysfunction can be classified into two types based on meibomian gland secretion: low secretion type and high secretion type. The low secretion type further includes acinar atrophy type and obstruction type. In recent years, research has revealed that patients with diabetes experience chronic damage to their meibomian gland tissue in the early stages of the disease, leading to structural and functional changes. The incidence and severity of meibomian gland dysfunction are higher in diabetic patients. However, there are numerous complex factors contributing to this condition in diabetes patients, and mechanisms remain unclear at present. This article reviews both domestic and international research progress on the pathological mechanism underlying meibomian gland dysfunction in diabetes.

• KEYWORDS: meibomian gland dysfunction; diabetes; pathological mechanism

Citation: Han YZ, Li KJ, Ma QM, et al. Research progress on the pathological mechanism of meibomian gland dysfunction in diabetic patients. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2024, 24(7): 1098-1101.

0 引言

糖尿病是一种在遗传、环境等因素共同作用下以胰岛素产生不足或功能受限为主的内分泌疾病。糖尿病可以引起一系列的眼部并发症, 如糖尿病视网膜病变、黄斑水肿、代谢性白内障、新生血管青光眼等, 其中关于糖尿病视网膜病变的研究相对较多^[1]。但随着研究的进展, 糖尿病患者眼表的并发症如糖尿病性角膜病变、睑板腺功能障碍(meibomian gland dysfunction, MGD)、干眼、结膜损伤等也逐渐引起了人们的重视^[2]。有研究数据显示在糖尿病患者中 MGD 的发病率为 75%^[3-4]。研究发现糖尿病患者睑板腺(meibomian gland, MG)分泌的质和量均发生改变, 糖尿病患者中出现 MGD 的概率明显高于正常人群, MGD 是干眼的重要病因, 糖尿病是其危险因素^[5], 且部分研究^[6-8]发现随着糖尿病病程及严重程度进展, 睑板腺形态及功能逐渐发生改变。睑板腺腺管过度角化、睑酯成分异常及睑酯黏滞度增加, 从而引起睑板腺开口阻塞是 MGD 的主要发病机制^[9]。而糖尿病患者长期高血糖水平

也是 MGD 的发病基础,对睑板腺组织造成直接损伤,导致组织细胞出现结构和功能上的改变,从而引起 MGD。近年来国内外学者对糖尿病及 MGD 的研究不断深入,现将糖尿病患者睑板腺功能障碍病理机制的研究进展进行如下综述,为临床治疗及研究提供参考。

1 上皮角化基因高表达

睑板腺终末导管及开口的过度角化是睑板腺阻塞的主要原因^[9]。研究^[10]使用新型的小鼠睑板腺器官型培养系统,解剖小鼠并取出睑板腺在不同的培养条件下进行体外培养,向小鼠离体组织内施加促炎细胞因子白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 来观察小鼠睑板腺腺泡内的脂质积累和导管内的角化情况。结果显示,IL-1 β 干预体外培养的睑板腺中角蛋白(keratin, Krt)-1基因表达增加,可能主要针对睑板腺导管系统上皮细胞来促进其角质化程度^[11]。Krt-1是上皮角化的标志物,诱导睑板腺导管过度角化。糖尿病患者通过NF- κ B通路产生大量炎症细胞因子^[12],体内常伴随IL-1 β 、肿瘤坏死因子等细胞因子循环水平的改变^[13]。Guo等^[14]通过给大鼠注射链脲佐菌素(streptozocin, STZ)建立糖尿病动物模型,通过免疫荧光染色观察到K10(终末角化上皮的标记物)增多,通过聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)检测到睑板腺导管和腺泡中富含脯氨酸的小蛋白1b(Spr1b)表达增加, Spr1b的过表达表明鳞状上皮化生。睑板腺细胞高度角化是梗阻性MGD的典型病理改变,导管细胞的角化和睑板腺腺泡细胞的异常分化导致腺管阻塞,退行性腺体扩张和萎缩,进而影响脂质的排出,导致脂质蓄积和脂质代谢紊乱,从而导致继发性腺泡萎缩和腺体脱落^[15-16],进一步导致MGD的发生。动物模型与MGD在人体内的病理学表现有一定的共通之处,一定程度上可以模拟这一疾病的发病过程,但仍有某些缺陷,还需要学者们进一步进行临床试验来验证^[11]。

2 睑板腺脂质异常的影响

糖尿病作为一种全身代谢性疾病,与脂质代谢密切相关,并且糖尿病会诱导睑板腺中脂质稳态的破坏^[17-18]。睑板腺分泌和排泄的产物称为睑脂,人类睑脂由非极性脂质包括胆固醇酯、甘油三酯、蜡酯、游离脂肪酸、二酯和极性脂质磷脂等组成,非极性脂质位于泪膜脂质层外表面,减少泪液蒸发,极性脂质位于内表面以锚定非极性层^[9]。MGD患者睑脂中含有更多的分支和不饱和长链脂肪酸,蜡酯和固醇脂成分增加^[19],睑脂成分的改变会影响其黏滞度,导致睑板腺口阻塞或高分泌,进而引起MGD^[9]。研究发现合并MGD的糖尿病患者较不合并MGD的糖尿病患者更易出现总胆固醇、甘油三酯和低密度脂蛋白的升高,可能是由于糖尿病患者的异常糖代谢、胰岛素抵抗等因素所导致^[19]。一些动物实验通过研究过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (peroxisome proliferators-activated receptor- γ , PPAR- γ)参与的通路,来分析糖尿病下MGD脂质分泌异常的原因。PPAR- γ 是PPAR家族在皮脂腺细胞和脂肪细胞中表达的主要亚型,调节与脂肪生成相关基因的表达,是参与脂质代谢的关键转录因子^[20]。Guo等^[14]通过给大鼠注射STZ建立糖尿病动物模型,在4 mo糖尿病大鼠组qRT-PCR和Western blot分析中显示PPAR- γ 表达显著降低;参与脂肪酸延长循环的酶和参与胆固醇生成的酶

表达均显著降低,极性与非极性油脂的比例失调,可直接导致脂质层结构稳定性下降,进而导致MGD。Zou等^[21]通过建立糖尿病小鼠模型,分离其睑板腺并使用高糖、晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)培养基和牛蛋白血清对照培养,高糖组处理24 h后采用免疫荧光染色和Western blot检测胶质瘤相关癌基因(glioma-associated oncogene, Gli)转录因子1的表达, Gli是细胞增殖分化关键调节通路Shh(Sonic Hedgehog)信号通路的相关基因,实验结果显示高糖处理后睑板腺器官模型中脂质分泌减少, Gli1显著高表达;加入Gli1抑制剂GANT 61后,睑板腺外植体中脂质的产生恢复;加入PPAR- γ 特异性抑制剂T0070907,尼罗红染色结果显示阻断了GANT 61(Gli1抑制剂)对脂质生成的促进作用,表明高糖通过上调Gli1的表达,下调PPAR- γ 的表达,来抑制MG的脂质生成。还有学者^[22]使用人睑板腺上皮细胞(human meibomian gland epithelial cells, HMGECs)进行实验,结果显示胰岛素促进永生化的睑板腺上皮细胞(imortalized human meibomian gland epithelial cells, IHMGEC)中细胞增殖以及中性脂质的积累,高糖诱导下, HMGECs中胰岛素样生长因子受体-1(IGF-1R)显著降低, HMGECs进行性细胞丢失,降低脂肪生成的蛋白质表达,说明胰岛素缺乏/抵抗和高血糖诱发脂质分泌异常是糖尿病患者MGD发病的因素之一。

3 激素水平异常的影响

研究^[23]显示,糖尿病患者血清睾酮水平降低,与糖尿病风险呈负相关。研究^[24]发现,糖尿病患者体内存在着性激素的分泌紊乱,男性患者体内雄激素不足,雌激素有余,而女性患者体内雌激素不足,而雄激素有余。还有研究^[25]显示,高血糖环境导致女性雌二醇激素水平下降,考虑其机制为糖尿病患者的胰岛素抵抗和大量炎症介质会抑制下丘脑分泌促性腺激素释放激素,从而抑制垂体及性激素的分泌,还可以直接作用于性腺。糖尿病患者低水平胰岛素通过早期生长应答蛋白-1途径、胞外信号调节激酶途径、神经肽Y途径来抑制促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)的活性,进而降低雄激素的产生,并且高血糖状态下炎症因子的增多会抑制下丘脑GnRH的释放,从而导致睾酮水平降低^[26-27]。与睑板腺生物合成、分泌和增殖过程相关的多种基因的表达都受雄激素的调控^[28]。 α -双氢睾酮是目前发现的作用最强的天然雄激素,在人体组织包括毛囊、皮肤、肾脏、泪腺和睑板腺中发挥生理作用^[29]。睑板腺组织中存在雄激素受体mRNA、腺泡上皮细胞核内雄激素受体蛋白和1型、2型5 α -还原酶mRNA,可以将睾酮转化为更有活性的双氢睾酮形式,两种形式的雄激素都能够激活位于细胞质中的雄激素受体,进一步调控基因的表达^[30-31]。研究发现,受睾酮调控的睑板腺基因中,受雄激素影响最为显著的是与腺管角化相关的基因,其中角化基因Spr2a、Spr2b、Spr3、角蛋白17等在雄激素组中显著下调^[15,32],证实雄激素可以下调人睑板腺细胞的角化过程。李伟娜^[33]的实验通过摘除雄性小鼠的睾丸,随着手术时间的延长,小鼠睑缘充血肥厚,睑板腺口阻塞,腺体萎缩,PPAR- γ 信号通路受到抑制,影响睑板腺细胞生长分化,进一步导致MGD,证实了雄激素的缺失会导致MGD的发生。雄激素

对于睑板腺分泌也有重要作用,雄激素水平的降低会导致睑板腺脂质的分泌量减少,泪液蒸发增加,泪膜不稳定^[34],加速MGD的发生。糖尿病患者雄激素缺乏可能是MGD发病机制中的一个关键致病因素。同时,许忠新等^[35]通过动物实验,切除小鼠卵巢组(去势组)与正常对照组相比,去势组小鼠术后雌二醇水平显著低于对照组,观察小鼠睑板腺腺泡上皮细胞内Bcl-2蛋白和Bax蛋白水平,Bcl-2蛋白是细胞凋亡抑制基因的典型代表,发挥抑制凋亡的作用,Bax蛋白具有促进细胞凋亡的作用。去势组睑板腺腺泡上皮细胞Bcl-2阳性细胞表达率明显低于对照组,Bax阳性细胞表达率明显高于对照组,表明雌激素水平降低后,睑板腺上皮细胞凋亡加剧,睑板腺腺体萎缩,腺体缺失,且具有正常分泌功能的腺泡上皮细胞数量降低,脂质分泌量减少,无法维持正常的睑板腺功能。证实了雌激素水平降低也是MGD的机制之一。

4 氧化应激与炎症因素的影响

葡萄糖与蛋白质、脂质和核酸中的氨基发生非酶促反应,通过一系列反应,生成糖基化终产物(advanced glycation end products,AGEs),这一过程,也被称为美拉德反应(Maillard reactions)^[36]。AGEs与AGEs受体结合在巨噬细胞和小胶质细胞上,导致氧化应激和转录因子核因子 κ -B(NF- κ B)的激活,引起炎症因子产生增加,最终导致组织损伤^[37]。细胞因子是介导细胞间通讯的信号分子,其中促炎细胞因子可因渗透异常、炎性或机械性损伤而产生和上调^[38]。研究表明,脂质稳态与炎症因子有关^[39],糖尿病患者体内炎症因子的增多使睑板腺脂质分泌代谢紊乱,进而导致MGD的发生。同时糖尿病会对免疫系统产生负面影响,降低机体对抗细菌和病毒的能力。糖尿病患者血糖升高,为细菌的生长繁殖提供有利条件,比正常人群更易出现眼表的感染性炎症。另外糖尿病还可以引起泪液中抗菌成分含量降低,引起眼部菌群失调,甚至出现感染^[40-41],进一步导致MGD的发生。

近年来许多学者通过动物实验来研究氧化应激与炎症因素对MGD的影响。Guo等^[14]通过给大鼠注射STZ建立糖尿病动物模型,观察到IL-1 α 、IL-1 β 等炎症因子的mRNA表达在4mo糖尿病组的大鼠MG中显著增加,IL-1是参与炎症反应的促炎细胞因子;并且糖尿病组大鼠的腺泡中相关活性氧(reactive oxygen species,ROS)明显积累,ROS的过度积累会破坏线粒体的结构,使组织发生氧化应激反应,组织的氧化应激又会加重炎症反应,同时伴有细胞异常分化和角化,进一步导致MGD的发生;蛋白质印迹结果显示,糖尿病组大鼠MG中细胞外信号调节激酶1/2和NF- κ B p65的磷酸化水平明显升高,细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase,ERK)是丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase,MAPK)信号分子家族中的一员,ERK主要有两种形式,分别是ERK1(p44)和ERK2(p42),文献已证实ERK1/2信号级联与许多病理状况包括慢性炎症有关^[42]。一项体外研究^[43]使用糖化终产物白蛋白培育牛主动脉内皮细胞,证明细胞氧化应激的增加导致NF- κ B激活,从而促进多种NF- κ B控制的基因上调。一些参与细胞生长凋亡和炎症机制中发挥重要作用的细胞黏附分子(cell adhesion molecules,CAMs)的表达已被证明受NF- κ B的调节^[44],

NF- κ B调节免疫功能的多个方面,并作为炎症反应的关键介质在炎症反应中起着至关重要的作用^[45-46]。CAMs通过结合细胞外基质的成分来增强细胞迁移的表面成分,在MGD中血管CAMs基因表达增加^[47]。同样的结论还有郭俞利^[48]通过动物试验,给小鼠注射STZ建立动物模型,将小鼠分为糖尿病组和对照组,糖尿病组小鼠在4mo时可检测到睑板腺腺泡间出现明显的CD68阳性细胞和多形核细胞(polymorphonuclear leukocytes,PMN)阳性细胞浸润,并且常见的炎症因子如TNF α 、IL-1 α 和IL-1 β 的mRNA表达都有明显升高,黏附分子VCAM-1和细胞间黏附分子1(ICAM-1)的表达量也均有明显升高,该实验还通过Real-Time PCR和Western Blot技术证实了长期高糖环境激活了与炎症相关的JNK-IKK-NF- κ B信号通路,使睑板腺中炎症因子表达增多,炎症反应明显,还检测到细胞ROS水平上升,破坏氧化-抗氧化平衡系统,从而加速炎症反应的发生发展。

5 问题与展望

关于糖尿病MGD的病理机制,目前的研究大多建立在动物实验上,随着科技的进步,越来越多的动物模型被构建,人类有望构建出与人体解剖结构和疾病病程更为相近的动物模型来研究疾病的病理机制,但是仍需要进一步的临床试验来验证。同时MGD和干眼密切相关,睑板腺产生的脂质数量或质量不足会导致泪膜蒸发更快,并出现干眼的症状和体征,是蒸发过强型干眼最主要的病因。所以糖尿病患者积极治疗原发病控制血糖的同时,尽早关注眼表疾病的发生发展^[49]。MGD重点在于早期检测和预防,其病理机制众多且复杂,机制之间相互联系、相互作用,学者们仍在不断研究,相信在不久的将来我们可以从病理机制层面对糖尿病MGD进行阻断,减少眼部疾病的患病率,提高糖尿病患者的生存质量。

参考文献

- [1] Han SB, Yang HK, Hyon JY. Influence of diabetes mellitus on anterior segment of the eye. *Clin Interv Aging*, 2018,14:53-63.
- [2] 杨馨. 2型糖尿病患者眼表功能变化的临床观察. 重庆医科大学, 2020.
- [3] 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.
- [4] 张睿, 顾操, 赵子畅, 等. 糖尿病相关眼表疾病研究进展. *中国临床医学*, 2020,27(2):331-336.
- [5] Zhou Q, Yang L, Wang Q, et al. Mechanistic investigations of diabetic ocular surface diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13:1079541.
- [6] 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.
- [7] Lin X, Xu B, Zheng Y, et al. Meibomian gland dysfunction in type 2 diabetic patients. *J Ophthalmol*, 2017,2017:3047867.
- [8] 刘芳. 2型糖尿病眼表损害的临床特点. 吉林大学, 2016.
- [9] 邓世静. 《睑缘炎与睑板腺功能障碍》一书出版. *临床眼科杂志*, 2020,28(2):150.
- [10] Xu KK, Huang YK, Liu X, et al. Organotypic culture of mouse meibomian gland: a novel model to study meibomian gland dysfunction *in vitro*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020,61(4):30.
- [11] 许康康. 基于小鼠睑板腺器官型培养模型对炎症诱导睑板腺功

能障碍的机制研究. 华中科技大学, 2020.

[12] 周方圆, 杨宇峰, 石岩. 2型糖尿病胰岛素与胰岛素抵抗信号转导通路研究进展. 辽宁中医药大学学报, 2016,18(11):71-73.

[13] 吴坤荣, 李晓黎, 李妍. 白细胞介素-10与2型糖尿病发病风险的关联性. 卫生研究, 2020,49(2):331-335.

[14] Guo Y, Zhang H, Zhao Z, et al. Hyperglycemia induces meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2022, 63(1):30.

[15] Du YL, Peng X, Liu Y, et al. Ductal hyperkeratinization and acinar renewal abnormality: new concepts on pathogenesis of meibomian gland dysfunction. *Curr Issues Mol Biol*, 2023,45(3):1889-1901.

[16] Geerling G, Baudouin C, Aragona P, et al. Emerging strategies for the diagnosis and treatment of meibomian gland dysfunction; Proceedings of the OCEAN group meeting. *Ocul Surf*, 2017,15(2):179-192.

[17] Yang Q, Li B, Sheng M. Meibum lipid composition in type 2 diabetics with dry eye. *Exp Eye Res*, 2021,206:108522.

[18] Wang HF, Zhou QJ, Wan LQ, et al. Lipidomic analysis of meibomian glands from type-1 diabetes mouse model and preliminary studies of potential mechanism. *Exp Eye Res*, 2021,210:108710.

[19] 刘佳, 高亚强. 2型糖尿病患者睑板腺功能障碍与血脂的相关性研究. 国际眼科杂志, 2022,22(7):1210-1214.

[20] Hu W, Jiang C, Kim M, et al. Isoform-specific functions of PPAR γ in gene regulation and metabolism. *Genes Dev*, 2022,36(5-6):300-312.

[21] Zou ZZ, Wang HF, Zhang B, et al. Inhibition of Gli1 suppressed hyperglycemia-induced meibomian gland dysfunction by promoting ppar γ expression. *Biomedecine Pharmacother*, 2022,151:113109.

[22] 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.

[23] 梅宇峰, 程静茹, 刘航, 等. 男性2型糖尿病患者血清睾酮和游离脂肪酸水平变化及意义探讨. 微循环学杂志, 2022,32(4):62-65.

[24] 毛达勇, 吕军, 郭毅飞. 2型糖尿病及其慢性并发症患者性激素水平的变化与意义. 鄞阳医学院学报, 2009,28(3):247-249.

[25] 路丽, 吴立. 2型糖尿病女性患者性腺激素异常及性功能障碍的研究. 山西医药杂志, 2022,51(9):1023-1025.

[26] 包宇航, 郑仁东. 糖代谢与睾酮关系的研究进展. 实用老年医学, 2022,36(8):850-853.

[27] 沈洁, 易东. 雄激素与糖尿病和胰岛素抵抗关系的研究进展. 海南医学, 2016,27(18):3029-3031.

[28] Sahin A, Liu Y, Kam WR, et al. Dihydrotestosterone suppression of proinflammatory gene expression in human meibomian gland epithelial cells. *Ocul Surf*, 2020,18(2):199-205.

[29] Traish AM. Health risks associated with long-term finasteride and dutasteride use: it's time to sound the alarm. *World J Mens Health*, 2020,38(3):323-337.

[30] Hat K, Planinić A, Ježek D, et al. Expression of androgen and estrogen receptors in the human lacrimal gland. *Int J Mol Sci*, 2023,24(6):5609.

[31] Wang LX, Deng YP. Androgen and meibomian gland dysfunction;

from basic molecular biology to clinical applications. *Int J Ophthalmol*, 2021,14(6):915-922.

[32] Sullivan DA, Jensen RV, Suzuki T, et al. Do sex steroids exert sex-specific and/or opposite effects on gene expression in lacrimal and meibomian glands? *Mol Vis*, 2009,15:1553-1572.

[33] 李伟娜. 雄激素剥夺对睑板腺功能的影响及相关机制. 厦门大学, 2022.

[34] 韦立顺, 张宇新, 李沛, 等. 性激素对睑板腺形态结构及功能影响的研究进展. 河北职工医学院学报, 2007,1:56-58.

[35] 许忠新, 李联祥, 关华, 等. Bcl-2和Bax在去卵巢大鼠睑板腺腺泡上皮表达的研究. 重庆医学, 2011,40(5):420-421,412,424.

[36] Bansal S, Burman A, Tripathi AK. Advanced glycation end products: Key mediator and therapeutic target of cardiovascular complications in diabetes. *World J Diabetes*, 2023,14(8):1146-1162.

[37] Alves M, Calegari VC, Cunha DA, et al. Increased expression of advanced glycation end-products and their receptor, and activation of nuclear factor kappa-B in lacrimal glands of diabetic rats. *Diabetologia*, 2005,48(12):2675-2681.

[38] Massingale ML, Li XH, Vallabhajosyula M, et al. Analysis of inflammatory cytokines in the tears of dry eye patients. *Cornea*, 2009,28(9):1023-1027.

[39] Yan JW, Homg T. Lipid metabolism in regulation of macrophage functions. *Trends Cell Biol*, 2020,30(12):979-989.

[40] Najafi L, Malek M, Valojerdi AE, et al. Dry eye and its correlation to diabetes microvascular complications in people with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*, 2013,27(5):459-462.

[41] 余玲, 谢汉平, 孟晓红, 等. 2型糖尿病患者泪液分泌及泪膜功能的初步研究. 眼科研究, 2004,5:533-535.

[42] Lu N, Malemud CJ. Extracellular signal-regulated kinase: a regulator of cell growth, inflammation, chondrocyte and bone cell receptor-mediated gene expression. *Int J Mol Sci*, 2019,20(15):3792.

[43] Bierhaus A, Chevion S, Chevion M, et al. Advanced glycation end product-induced activation of NF-kappaB is suppressed by alpha-lipoic acid in cultured endothelial cells. *Diabetes*, 1997,46(9):1481-1490.

[44] Vallabhapurapu S, Karin M. Regulation and function of NF-kappaB transcription factors in the immune system. *Annu Rev Immunol*, 2009,27:693-733.

[45] Barnabei L, Laplantine E, Mbongo W, et al. NF-kappaB: At the borders of autoimmunity and inflammation. *Front Immunol*, 2021,12:716469.

[46] Zhang T, Ma C, Zhang Z, et al. NF-kappaB signaling in inflammation and cancer. *MedComm (2020)*, 2021,2(4):618-653.

[47] Liu S, Richards SM, Lo K, et al. Changes in gene expression in human meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011,52(5):2727-2740.

[48] 郭俞利. 糖尿病引发的睑板腺病变及其机制研究. 厦门大学, 2019.

[49] Narang P, Donthineni PR, D'Souza S, et al. Evaporative dry eye disease due to meibomian gland dysfunction; Preferred practice pattern guidelines for diagnosis and treatment. *Indian J Ophthalmol*, 2023,71(4):1348-1356.