

# 糖尿病视网膜病变患者泪膜脂质层厚度与黄斑微血管改变的相关性

郭建新, 韩佳欣, 李明新, 王 贺

引用: 郭建新, 韩佳欣, 李明新, 等. 糖尿病视网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

基金项目: 徐州市科技基金项目 (No. KC17195)

作者单位: (221006) 中国江苏省徐州市, 徐州医科大学附属医院眼科

作者简介: 郭建新, 硕士, 主任医师, 研究方向: 角膜及眼表疾病。

通讯作者: 王贺, 博士, 研究方向: 角膜及眼表疾病. wanghe1111@163.com

收稿日期: 2019-09-26 修回日期: 2020-02-14

## 摘要

**目的:** 分析糖尿病视网膜病变患者泪膜脂质层厚度 (LLT) 与黄斑区微血管结构参数的相关性。

**方法:** 选取 2018-01/12 于我院确诊的 2 型糖尿病合并非增生期 (NPDR 组) 和增生期 (PDR 组) 糖尿病视网膜病变患者各 60 例 60 眼, 另选取年龄、性别相匹配的健康志愿者 60 例 60 眼作为正常对照组。三组受检者均经 Lipiview 眼表面干涉仪检查 LLT, OCT 血流成像仪 (OCTA) 检查黄斑无血管区面积 (FAZ)、视网膜浅层毛细血管层 (SCL) 和视网膜深层毛细血管层 (DCL) 血管密度, 比较各参数之间的差异和相关性。

**结果:** 正常对照组受检者 LLT ( $69.87 \pm 11.401\text{nm}$ ) 高于 NPDR ( $54.87 \pm 7.453\text{nm}$ ) 和 PDR 组 ( $42.67 \pm 5.246\text{nm}$ ), FAZ ( $0.312 \pm 0.021\text{mm}^2$ ) 小于 NPDR 组 ( $0.389 \pm 0.037\text{mm}^2$ ) 和 PDR 组 ( $0.437 \pm 0.032\text{mm}^2$ ), SCL 血管密度 ( $51.977\% \pm 4.164\%$ ) 显著高于 NPDR ( $47.067\% \pm 4.757\%$ ) 和 PDR 组 ( $41.865\% \pm 5.512\%$ ), DCL 血管密度 ( $49.578\% \pm 2.619\%$ ) 高于 NPDR 组 ( $46.032\% \pm 2.622\%$ ) 和 PDR 组 ( $40.598\% \pm 2.671\%$ ) (均  $P < 0.01$ )。正常受检者 LLT 与 FAZ、SCL 和 DCL 血管密度无相关性; NPDR 组和 PDR 组患者 LLT 与 FAZ 均呈负相关关系 ( $r = -0.922$ ,  $-0.923$ , 均  $P < 0.01$ ), 与 SCL 血管密度均呈正相关关系 ( $r = 0.798$ ,  $0.902$ , 均  $P < 0.01$ ), 与 DCL 血管密度均无相关性 ( $r = 0.140$ ,  $0.073$ ,  $P = 0.285$ ,  $0.581$ )。

**结论:** 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关系。

**关键词:** 2 型糖尿病; 干眼; 脂质层厚度; 糖尿病视网膜病变; 微血管改变

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2020.3.10

## Study on the correlation between tear film lipid layer thickness and macular microvascular changes in patients with diabetic retinopathy

Jian - Xin Guo, Jia - Xin Han, Ming - Xin Li, He Wang

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

Department of Ophthalmology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221006, Jiangsu Province, China

**Correspondence to:** He Wang. Department of Ophthalmology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221006, Jiangsu Province, China. wanghe1111@163.com

Received: 2019-09-26 Accepted: 2020-02-14

## Abstract

• **AIM:** To analyze the correlation between tear film lipid layer thickness (LLT) and macular microvascular parameters in diabetic retinopathy.

• **METHODS:** Totally 60 eyes of type 2 diabetes patients with non-proliferative stage (NPDR group) and 60 eyes of proliferative stage (PDR group) with diabetic retinopathy diagnosed in our hospital from 2018-01/12 were selected, and 60 eyes of healthy volunteers with appropriate age and gender were selected as the normal control group. The tear film lipid layer thickness (LLT) was examined by Lipiview eye surface interferometer, while the foveal avascular zone (FAZ), superficial capillary layer (SCL) vessel density and deep capillary layer (DCL) vessel density were measured by optical coherence tomography angiography (OCTA) in three groups. The differences and correlations between the parameters were compared.

• **RESULTS:** LLT ( $69.87 \pm 11.401\text{nm}$ ) in normal control group was higher than that in NPDR ( $54.87 \pm 7.453\text{nm}$ ) and PDR group ( $42.67 \pm 5.246\text{nm}$ ), and FAZ ( $0.312 \pm 0.021\text{mm}^2$ ) was lower than that in NPDR group ( $0.389 \pm 0.037\text{mm}^2$ ) and PDR group ( $0.437 \pm 0.032\text{mm}^2$ ). The vascular density of SCL ( $51.977\% \pm 4.164\%$ ) was significantly higher than that of NPDR ( $47.067\% \pm 4.757\%$ ) and PDR ( $41.865\% \pm 5.512\%$ ), and that of DCL ( $49.578\% \pm 2.619\%$ ) was higher than that of NPDR ( $46.032\% \pm 2.622\%$ ) and PDR ( $40.598\% \pm 2.671\%$ ) (all  $P < 0.01$ ). There was no correlation between LLT, FAZ, SCL and DCL in normal subjects. LLT was negatively correlated with FAZ in both NPDR group and PDR group ( $r = -0.922$ ,  $r = -0.923$ , all  $P <$

0.01), positively correlated with SCL ( $r=0.798$ ,  $r=0.902$ , all  $P<0.01$ ), and had no correlation with DCL ( $r=0.140$ ,  $r=0.073$ ,  $P=0.285$ ,  $P=0.581$ ).

• **CONCLUSION:** In diabetic retinopathy, the lipid layer of tear film is lower and the stability of tear film is decreased, and there is a correlation between diabetic dry eye and macular microvascular changes.

• **KEYWORDS:** type 2 diabetes; dry eyes; lipid layer thickness; diabetic retinopathy; microvascular changes

**Citation:** Guo JX, Han JX, Li MX, et al. Study on the correlation between tear film lipid layer thickness and macular microvascular changes in patients with diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020;20(3):449-454

## 0 引言

干眼是普通人群中最常见的眼部疾病,可导致干燥、刺激、异物感等眼部不适,干扰日常生活,是一个严重的公共卫生问题<sup>[1]</sup>。干眼的确切发病机制尚未完全明确。2017年国际泪膜与眼表协会将干眼定义为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,强调泪膜稳定性在干眼诊疗中的关键地位<sup>[2]</sup>。泪膜脂质层主要由睑板腺分泌,脂质层退化使眼表稳定性降低,进而导致干眼<sup>[3-4]</sup>。

糖尿病已被证实与多种眼部慢性疾病有关。我国糖尿病发病率逐年升高,已经成为威胁人民身体健康的第三大疾病,有报道称每年新发人数递增100万人,到2020年将达到1亿人,糖尿病患者眼病发病率约90%,其中干眼症的发病率约为70.77%<sup>[5]</sup>。糖尿病患者角膜敏感性的降低、反射性泪液分泌的减少以及高糖刺激导致的眼表炎症可促进干眼的发展。有研究表明,糖尿病合并干眼症的发生与眼底病变程度有关<sup>[6]</sup>,但其发病后的特征与眼底改变是否具有相关性尚未明确,与正常人相比,糖尿病患者泪膜脂质层厚度的监测也缺乏相关的对照研究。借助Lipiview眼表面干涉仪及OCT血流成像(optical coherence tomography angiography, OCTA)技术,本研究将系统观察糖尿病视网膜病变(DR)患者泪膜脂质层厚度(lipid layer thickness, LLT)与黄斑微血管改变的特点,了解糖尿病患者泪膜损伤的临床特征。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 选取2018-01/12就诊于我院内分泌科,血糖控制平稳,并经眼科医师确诊的2型糖尿病合并非增生期糖尿病视网膜病变(NPDR)患者60例60眼(双眼患者使用简单随机抽样法选取一眼数据进行分析),其中男37例,女23例;年龄49~68(平均 $57.54\pm 6.18$ )岁;糖尿病病程5~20(平均 $11.93\pm 4.53$ )a;糖化血红蛋白(HbA1c)4.5%~8.0%,平均 $(6.2\pm 1.3)\%$ 。选取同期确诊的2型糖尿病合并增生期糖尿病视网膜病变(PDR)患者60例60眼(双眼患者使用简单随机抽样法选取一眼数据进行分析),其中男35例,女25例;年龄53~71(平均 $57.39\pm 10.42$ )岁;糖尿病病程6~22(平均 $12.24\pm 5.23$ )a;HbA1c 4.6%~8.2%,平均 $(6.4\pm 1.5)\%$ 。另选取年龄、性别相匹配的健康志愿者60例60眼(使用简单随机抽样法选取一眼数据进行分析)作为正常对照组,其中男38例,女22

例;年龄45~73(平均 $55.24\pm 5.78$ )岁;HbA1c 4.4%~6.3%,平均 $(5.3\pm 0.8)\%$ 。三组受检者年龄、性别、糖化血红蛋白水平, NPDR组与PDR组患者糖尿病病程差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表1。本研究经徐州医科大学伦理委员会批准(批件号:XYFY2018-KL033-01),于中国临床试验注册中心注册(注册号:ChiCTR1900021243)。受试者均签署知情同意书,受试者、项目参与人员仔细阅读知情同意书后,签名并注明日期。

**1.1.1 纳入标准** (1)DR的诊断以眼底荧光素血管造影(FFA)为基础,符合2014年我国DR临床诊疗指南中的分期标准<sup>[7]</sup>; (2)糖尿病的诊断符合1999年世界卫生组织糖尿病和糖尿病前期诊断标准。

**1.1.2 排除标准** (1)玻璃体积血; (2)糖尿病黄斑水肿; (3)合并玻璃体视网膜界面疾病如玻璃体黄斑牵拉综合征、特发性黄斑前膜等,以及视神经相关疾病者; (4)合并视网膜脉络膜炎、葡萄膜炎者; (5)既往有玻璃体切割、视网膜激光光凝或玻璃体腔抗血管内皮生长因子(VEGF)药物注射等手术史者; (6)患有其他可能导致黄斑结构形态学变化的疾病; (7)近1mo配戴角膜接触镜者; (8)近1mo患有各种原因引起的结膜炎、睑腺炎、睑缘炎、角膜炎、睑内翻、倒睫、眼睑闭合不全等可能影响泪液分泌的眼表疾病者; (9)泪道阻塞或慢性泪囊炎患者; (10)屈光介质不清影响观察者; (11)视力极差或眼球震颤、不能固视者; (12)全身状况不佳,合并糖尿病肾病者。

**1.2 方法** 所有受检者均行OCTA和Lipiview检查。(1)黄斑区OCTA检查:检查由同一名检查者独立完成。设备光源波长840nm,带宽45nm,轴向扫描分辨率70kHz,扫描范围 $3\text{mm}\times 3\text{mm}$ ;每次扫描包含304条B扫描。单次OCTA图像采集包含1次水平扫描叠加1次垂直扫描,以去除眼球运动伪迹。图像信号强度 $>60$ 。采用设备自带软件系统进行图像分析,系统将单次采集的数据自动合成为视网膜浅层毛细血管层(SCL)、视网膜深层毛细血管层(DCL),SCL为内界膜上 $3\mu\text{m}$ 至内丛状层(IPL)下 $15\mu\text{m}$ ,包含视神经纤维层和节细胞层;DCL为IPL下 $15\sim 70\mu\text{m}$ ,主要包含内核层。利用设备自带量化分析软件Angio Analytics分析SCL和DCL血管密度。同时观察黄斑中心凹无血管区面积(FAZ)完整性。(2)Lipiview检查:Lipiview眼表面干涉仪检查为非接触式检查,患者取坐位,下颌和前额紧贴支架。操作员调整患者眼位高度,使之对准检测探头。拍摄图像需20s,其间患者可以自然眨眼。检测结果以干涉色单位(interferometric color units, ICU)表示,1ICU约等于1nm,可代表LLT。

统计学分析:使用PASS 16软件计算样本量,设检验水准为0.05,检验效能为0.9,统计学方法设为多组均数比较的方差分析,计算所需的样本量为每组57,本研究每组60例,故符合样本量计算要求。采用SPSS 22.0统计学软件行统计分析处理。计数资料采用率表示,三组间比较采用 $\chi^2$ 检验。计量资料经Kolmogorov-Smirnov检验证实呈正态分布,经Levene检验证实方差齐,以 $\bar{x}\pm s$ 表示,三组间总体比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用LSD-t检验;两组间比较采用独立样本t检验。LLT与FAZ、SCL和DCL血管密度的相关性分析采用Pearson线性相关分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

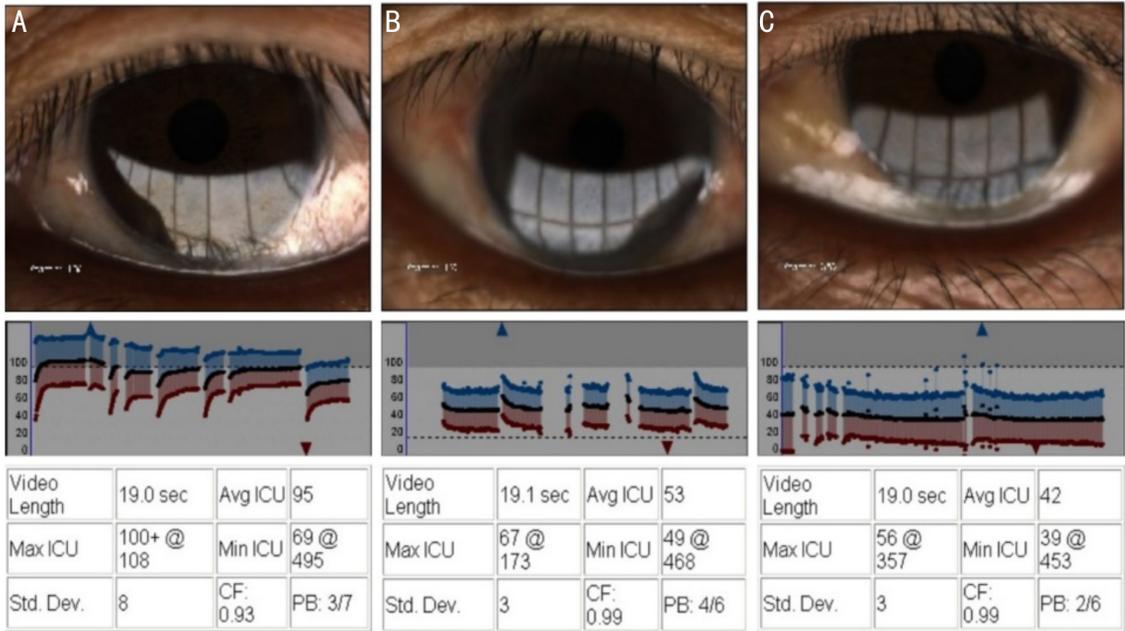


图 1 各组受检者泪膜脂质层厚度变化 A:正常对照组,泪膜形态完好;B:NPDR 组,泪膜变薄,LLT 值下降;C:PDR 组,泪膜稳定性明显降低。

表 1 各组受检者基线资料比较

组别	例数/眼数	男/女(例)	年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	糖尿病病程( $\bar{x}\pm s$ ,a)	HbA1c( $\bar{x}\pm s$ ,%)
正常对照组	60/60	38/22	55.24±5.78	-	5.3±0.8
NPDR 组	60/60	37/23	57.54±6.18	11.93±4.53	6.2±1.3
PDR 组	60/60	35/25	57.39±10.42	12.24±5.23	6.4±1.5
$\chi^2/F$		0.327	2.361	2.624	3.763
$P$		0.849	0.366	0.476	0.274

注:正常对照组:健康志愿者。

## 2 结果

**2.1 各组受检者泪膜脂质层厚度比较** 使用 Lipiview 眼表面干涉仪评估 LLT,结果显示,正常对照组受检者泪膜形态完好,平均 LLT 为  $69.87\pm 11.401\text{nm}$ ;NPDR 组患者平均 LLT 为  $54.87\pm 7.453\text{nm}$ ,干涉图可见泪膜颜色变暗,提示泪膜稳定性下降;PDR 组患者平均 LLT 为  $42.67\pm 5.246\text{nm}$ ,泪膜脂质层更薄,且三组受检者 LLT 差异有统计学意义( $F=131.790, P<0.01$ ),各组之间两两比较差异均有统计学意义( $t_{\text{正常对照组 vs NPDR 组}}=12.462, t_{\text{正常对照组 vs PDR 组}}=10.941, t_{\text{NPDR 组 vs PDR 组}}=6.428$ ,均  $P<0.05$ ),见图 1。

**2.2 各组受检者黄斑区微血管结构参数比较** 使用 OCTA 观察黄斑区微血管结构,结果显示,正常对照组受检者黄斑区血管密度均匀,拱环规则,无血管区面积较小;NPDR 组患者黄斑区拱环欠规则,无血管区面积扩大,血管密度降低,可见片状视网膜无灌注区;PDR 组患者黄斑区拱环失去正常环形结构,血管密度更加稀疏,无灌注区面积增大。三组受检者 FAZ、SCL 和 DCL 血管密度差异均有统计学意义( $F_{\text{FAZ}}=244.778, F_{\text{SCL}}=65.426, F_{\text{DCL}}=176.448$ ,均  $P<0.01$ ),见图 2,表 2。

**2.3 泪膜脂质层厚度与黄斑区微血管结构参数的相关性** 使用 Pearson 线性相关分析方法探讨 LLT 与 FAZ、SCL 和 DCL 血管密度的相关性,并绘制散点图。结果显示,正常对照组受检者 LLT 与 FAZ、SCL 和 DCL 血管密度均无相关性( $r_{\text{LLT/FAZ}}=-0.27, P=0.837; r_{\text{LLT/SCL}}=-0.091, P=0.489; r_{\text{LLT/DCL}}=0.227, P=0.082$ );NPDR 组患者 LLT 与

FAZ 呈负相关关系( $r=-0.922, P<0.01$ ),与 SCL 血管密度呈正相关关系( $r=0.798, P<0.01$ ),与 DCL 血管密度无相关性( $r=0.140, P=0.285$ );PDR 组患者 LLT 与 FAZ 呈负相关关系( $r=-0.923, P<0.01$ ),与 SCL 血管密度呈正相关关系( $r=0.902, P<0.01$ ),与 DCL 血管密度无相关性( $r=0.073, P=0.581$ ),见图 3。

## 3 讨论

国际糖尿病联合会的报告指出,目前我国是世界上糖尿病患者人数最多的国家,据统计,在 20 岁以上人群中,糖尿病的患病率高达 9.7%<sup>[8]</sup>。糖尿病除可引起心脑血管疾病、糖尿病肾病、糖尿病神经病变外,尚可导致一系列眼部并发症,如 DR、糖尿病相关白内障等,导致视力下降,甚至失明。近年研究表明,糖尿病同样是引起干眼发病的重要病因,但往往受到人们的忽视。一项为期 10a,针对 2 766 例糖尿病患者的随访调查结果显示,约 50% 糖尿病患者合并干眼<sup>[9]</sup>,干眼的发病率与 HbA1c 水平和糖尿病病程密切相关<sup>[10-11]</sup>,因此干眼国际诊疗指南已将糖尿病列为干眼发生的危险因素。

多种技术手段可用于观察泪膜脂质层,如使用色谱分析仪或光谱测定法测定泪液的化学成分及比例,但这些均是体外检测方法,影响因素较多,结果稳定性较差<sup>[12-13]</sup>。Lipiview 脂质干涉成像仪采用白光干涉原理,通过镜面反射能够对泪膜进行干涉颜色评估,光源发出的光通过泪膜,再经过镜面反射到摄像头内,通过摄像镜头反射回的光形成干涉图样,称为“干涉图”。Lipiview 干涉仪使用这

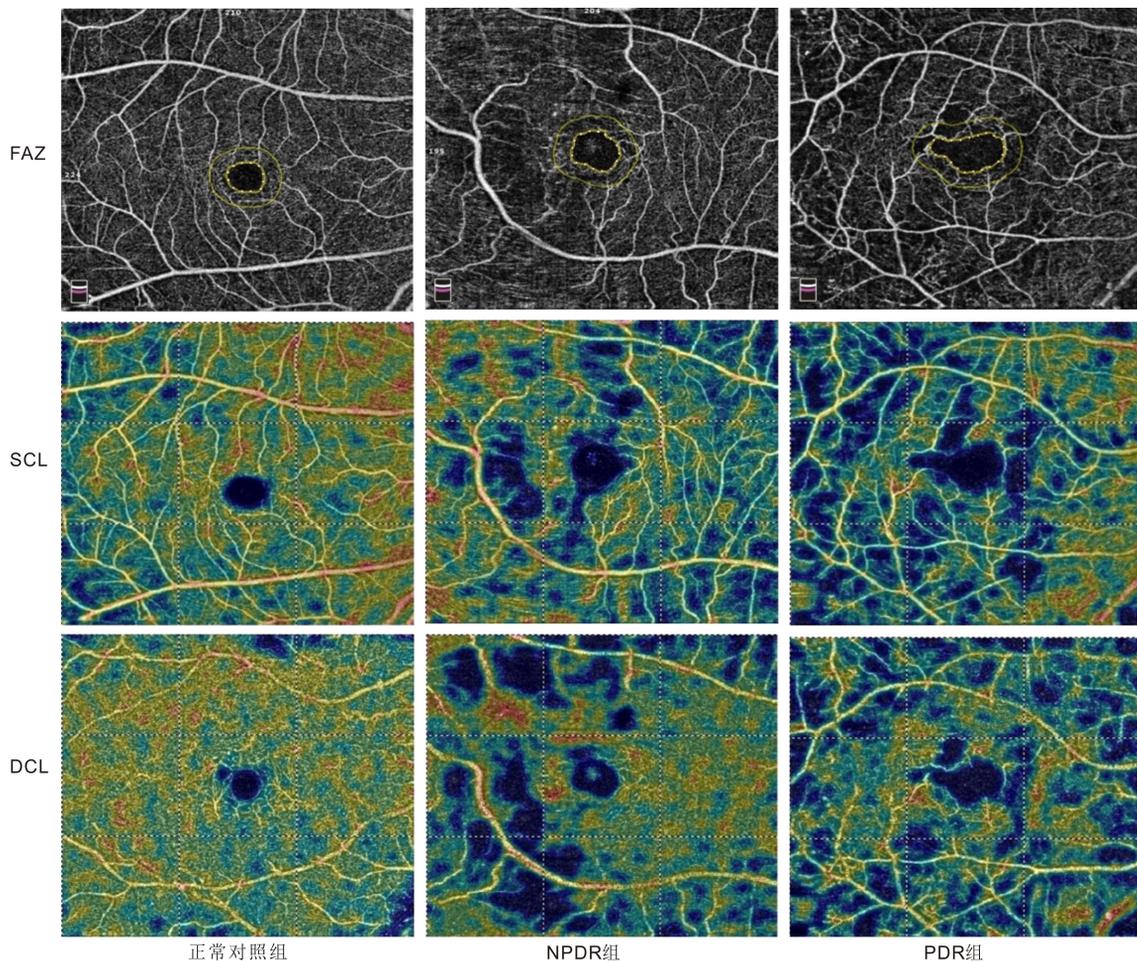


图2 各组受检者黄斑无血管区面积和视网膜血管密度的变化 正常对照组受检者黄斑区拱环规则,无血管区面积较小;NPDR 组患者黄斑区拱环欠规则,无血管区面积增大;PDR 组患者无血管区面积更大,失去正常环形结构,血管密度更加稀疏,无灌注区数量增多。

表2 各组受检者 FAZ、SCL 和 DCL 血管密度参数比较

组别	FAZ(mm <sup>2</sup> )	SCL 血管密度(%)	DCL 血管密度(%)	$\bar{x} \pm s$
正常对照组	0.312±0.021	51.977±4.164	49.578±2.619	
NPDR 组	0.389±0.037	47.067±4.757	46.032±2.622	
PDR 组	0.437±0.032	41.865±5.512	40.598±2.671	
<i>F</i>	244.778	65.426	176.448	
<i>P</i>	<0.01	<0.01	<0.01	

注:正常对照组:健康志愿者。

些图像,可直接定量检测 LLT,自动分析 LLT 的分布情况(ICU<sub>max</sub>或 ICU<sub>min</sub>),同时可记录眨眼的频率及不完全眨眼次数。Lipiview 眼表面干涉仪是目前第一种可以在体检测 LLT 的仪器<sup>[14]</sup>。研究表明,LLT<60nm 提示存在睑板腺功能障碍(MGD),LLT<75nm 具有较高的诊断敏感性<sup>[15]</sup>。

目前,FFA 检查是诊断 DR 并分级的“金标准”。FFA 通过造影剂在血管中的流动显现血管形态,早期可看到针尖样的微血管瘤,提示 DR 存在,随检查时间的推移高荧光病灶越发清晰,同时低荧光病灶对应无灌注区,提示视网膜处于缺血状态。但当出现大范围渗漏时,渗漏的高荧光常易遮盖视网膜无灌注区缺血病灶,影响疾病的判断。此外 FFA 是有创检查,需注入造影剂,可能引起过敏反应。同时需要技术熟练的人员操作,耗时长,很难在无明确 DR 患者中开展筛查工作。OCTA 是近年出现的新技术,具有实时、快速、无创、高分辨率等优点,无需造影剂就

能清晰显示黄斑拱环区及视盘区的微血管结构,可测量黄斑区视网膜大血管和毛细血管网的血流密度和 FAZ 形态及面积,且具有较高的可重复性和一致性,可对微血管病变程度进行量化评估,敏感性高于 FFA<sup>[16]</sup>。DR 与干眼的关系比较复杂,有研究表明,与正常人相比,DR 患者泪液相关指标如泪膜破裂时间(BUT)、Schirmer 试验、眼表炎症指数、泪河高度等指标均有所改变,但与病变严重程度有无相关性尚不清楚<sup>[17]</sup>,也有证据显示糖尿病主要引起泪膜脂质层改变,影响泪膜稳定性,而水样液的分泌变化不大,眼表症状评分也无显著性差异<sup>[18]</sup>。既往干眼的检查手段(如 BUT、角膜荧光素染色评分)主观性较大,医生往往需要凭借临床经验做出判断,得益于检测技术的进步,我们能够使用更加精密的仪器定量观察泪膜指标和眼底微血管病变指标,因此能够得出更有说服力的结论。

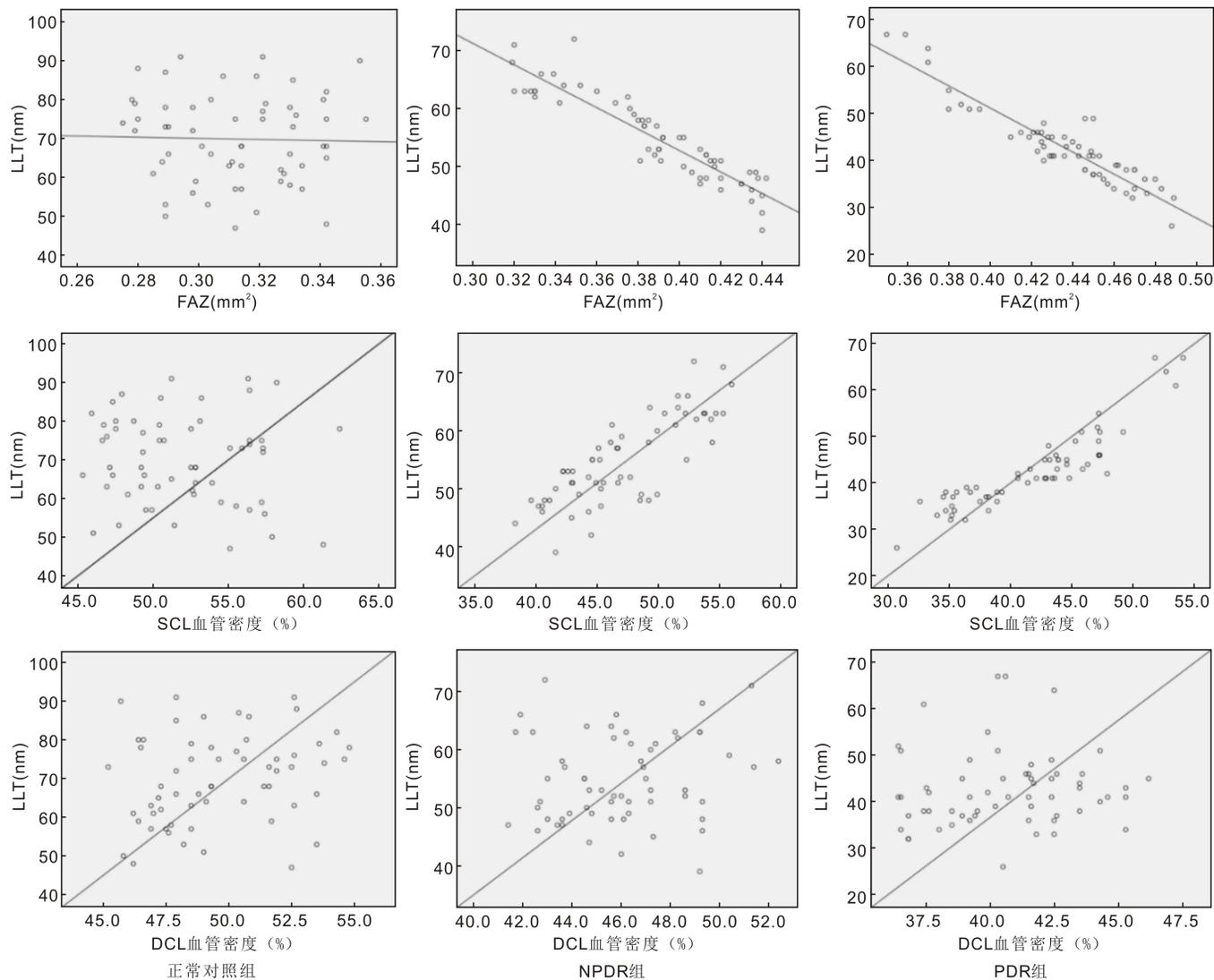


图3 各组受检者 LLT 与黄斑区微血管结构参数的相关性。

本研究通过 Lipiview 眼表面干涉仪检测 LLT, 采用 OCTA 检测黄斑区微血管结构参数, 结果发现, 与正常人相比, DR 患者 LLT 明显降低, 且与视网膜微血管病变指标 FAZ、SCL 血管密度间存在相关关系。三组受检者 LLT 与 DCL 血管密度并无相关关系, 究其原因, 可能是因为 DCL 变异较大, 测量的准确性和稳定性远不如 SCL, 因此临床研究主要以 SCL 作为糖尿病微血管改变的指标, 较少使用 DCL<sup>[19]</sup>。糖尿病相关干眼的诊断和治疗应纳入糖尿病整体治疗体系和慢病管理, 临床工作者在关注 DR 严重程度时, 更应注意干眼发生的可能, 以提高患者生活质量, 减少并发症。

糖尿病相关干眼的发病机制尚未完全明确, 目前普遍认为角膜神经的损伤可能在疾病的发展中起到关键作用, 角膜神经密度降低会导致角膜敏感性下降, 进而引起眨眼频率降低, 泪液蒸发过强, 泪膜稳定性下降<sup>[20-21]</sup>。已有证据表明, 糖尿病患者视网膜微血管改变的发生早于临床可见的糖尿病视网膜病变, 使用 OCTA 可发现糖尿病患者已出现的早期微血管改变, 主要表现为 FAZ 扩大和黄斑血流密度下降, 同时伴有视觉电生理指标的异常, 且微血管改变的程度与 DR 的严重程度相关<sup>[22-23]</sup>, 因此推测糖尿病微血管改变可导致神经缺血、损伤, 进而引起泪膜稳定性下降, 这或许可解释本研究发现的 LLT 与视网膜微血管

改变之间具有相关性。此外, 眼睑肌肉的收缩对睑板腺导管系统和腺泡施加压力, 有助于从睑板腺释放脂质<sup>[24]</sup>, 因此眼睑组织的缺血和神经功能异常也可能加重患者的泪膜不稳定状态。

不仅如此, 糖尿病相关炎症也与干眼的发生发展有关, 微血管病变是全身血管异常的一部分, 微血管改变与组织缺氧、氧化应激和炎症关系密切, 尤其在糖尿病患者, 早期即可出现心脏、肾脏等全身微血管异常及炎症反应。Suzuki 等<sup>[24]</sup>研究发现糖尿病患者常伴有睑板腺炎, 影响腺体的分泌功能, 炎症状态的腺体也会释放炎症介质和游离脂肪酸 (freefatty acids, FFAs), 从而形成恶性循环, 引发眼表炎症和角化过度。关于糖尿病相关干眼的发病机制, 有必要进行更深入的分子生物学研究, 以指导临床治疗的开展。

#### 参考文献

- 1 Kojima T, Dogru M, Kawashima M, *et al.* Advances in the diagnosis and treatment of dry eye. *Prog Retin Eye Res* 2020[Epub ahead of print]
- 2 Jones L, Downie LE, Korb D, *et al.* TFOS DEWS II Management and Therapy Report. *Ocul Surf* 2017; 15(3): 575-628
- 3 Lam PY, Shih KC, Fong PY, *et al.* A Review on Evidence-Based Treatments for Meibomian Gland Dysfunction. *Eye Contact Lens* 2020; 46(1): 3-16

- 4 刘承. 2型糖尿病患者干眼症发生情况及相关因素探讨. 国际眼科杂志 2014; 14(1): 116-117
- 5 Han SB, Yang HK, Hyon JY. Influence of diabetes mellitus on anterior segment of the eye. *Clin Interv Aging* 2019; 14: 53-63
- 6 中华医学会眼科学会眼底病学组. 我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014年). 中华眼科杂志 2014; 50(11): 851-865
- 7 Jia W. Diabetes: a challenge for China in the 21st century. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2(4): e6-7
- 8 Diabetes Prevention Program Research Group, Knowler WC, Fowler SE, *et al.* 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2009; 374(9702): 1677-1686
- 9 Stapleton F, Alves M, Bunya VY, *et al.* TFOS DEWS II Epidemiology Report. *Ocul Surf* 2017; 15(3): 334-365
- 10 Millar TJ, Schuett BS. The real reason for having a meibomian lipid layer covering the outer surface of the tear film—A review. *Exp Eye Res* 2015; 137: 125-138
- 11 Ivanova S, Tonchev V, Yokoi N, *et al.* Surface Properties of Squalene/Meibum Films and NMR Confirmation of Squalene in Tears. *Int J Mol Sci* 2015; 16(9): 21813-21831
- 12 Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, *et al.* TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *Ocul Surf* 2017; 15(3): 539-574
- 13 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
- 14 Stanga PE, Papayannis A, Tsamis E, *et al.* New Findings in Diabetic Maculopathy and Proliferative Disease by Swept - Source Optical Coherence Tomography Angiography. *Dev Ophthalmol* 2016; 56: 113-121
- 15 Misra SL, Patel DV, McGhee CN, *et al.* Peripheral neuropathy and tear film dysfunction in type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Res* 2014; 2014: 848659
- 16 Lin X, Xu B, Zheng Y, *et al.* Meibomian Gland Dysfunction in Type 2 Diabetic Patients. *J Ophthalmol* 2017; 2017: 3047867
- 17 Pritchard N, Edwards K, Vagenas D, *et al.* Corneal sensitivity as an ophthalmic marker of diabetic neuropathy. *Optom Vis Sci* 2010; 87(12): 1003-1008
- 18 Neira - Zalentein W, Holopainen JM, Tervo TM, *et al.* Corneal sensitivity in diabetic patients subjected to retinal laser photocoagulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(8): 6043-6049
- 19 Zeng Y, Cao D, Yu H, *et al.* Early retinal neurovascular impairment in patients with diabetes without clinically detectable retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2019; 103(12): 1747-1752
- 20 Vujosevic S, Muraca A, Alkabes M, *et al.* Early microvascular and neural changes in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus without clinical signs of diabetic retinopathy. *Retina* 2019; 39(3): 435-445
- 21 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
- 22 Chawla A, Chawla R, Jaggi S. Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: Distinct or continuum. *Indian J Endocrinol Metab* 2016; 20(4): 546-551
- 23 Rodríguez ML, Pérez S, Mena-Mollá S, *et al.* Oxidative Stress and Microvascular Alterations in Diabetic Retinopathy: Future Therapies. *Oxid Med Cell Longev* 2019; 2019: 4940825
- 24 Suzuki T, Teramukai S, Kinoshita S. Meibomian glands and ocular surface inflammation. *Ocul Surf* 2015; 13(2): 133-149