DOI:10.16016/j.2097-0927.202201202

2 型糖尿病周围神经病变与干眼的相关性研究

张瑞杰[1],秦 鹏[1],杜志鹏[2],程庆丰[2],张 琪[1] 400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院:眼科[1],内分泌科[2]

[摘要] **目的** 研究 2 型糖尿病患者周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy,DPN)严重程度与干眼的相关性。**方法** 采用横断面研究设计,纳入 2020 年 7 月至 2021 年 7 月在重庆医科大学附属第一医院内分泌科住院的 2 型糖尿病患者 120 例(240 眼),根据神经缺陷评分(neuropathy disability score,NDS)分为无 DPN 组、轻度 DPN 组以及中重度 DPN 组各 40 例。对各组患者进行干眼检查,包括眼表疾病指数(ocular surface disease index,OSDI)量表、泪膜破裂时间(break up time,BUT)、泪液分泌试验(schirmer Ⅰ test,SⅠt)、角膜荧光素钠染色(corneal fluorescein staining,CFS)评分,并利用角膜共聚焦显微镜观察角膜神经参数,包括角膜神经纤维密度(corneal nerve fiber density,CNFD)、角膜神经分支密度(corneal nerve branch density,CNBD)、角膜神经纤维长度(corneal nerve fiber length,CNFL)、角膜神经弯曲度(corneal nerve tortuosity,CNT)。比较各组患者角膜神经参数、干眼患病率以及干眼指标的差异,分析 NDS、角膜神经参数与泪液质量的相关性。**结果** DPN 严重程度越重,CNFD、CNBD、CNFL 越低($P<0.05$),中重度 DPN 组和轻度 DPN 组 CNT 较无 DPN 组明显升高($P<0.05$)。中重度 DPN 组患者干眼患病率(62.5%)较无 DPN 组(27.5%)和轻度 DPN 组(30.0%)均明显升高($P<0.05$)。中重度 DPN 组 OSDI 评分较无 DPN 组和轻度 DPN 组均明显升高($P=0.004$,$P=0.023$),中重度 DPN 组 SⅠt 较无 DPN 组明显降低($P=0.010$),CFS 评分较无 DPN 组明显升高($P=0.008$)。NDS 越高,泪液分泌量越低($r=-0.316$,$P=0.001$)。角膜神经弯曲度越大,泪膜稳定性越低($r=-0.261$,$P=0.004$);角膜神经纤维密度越低、角膜神经分支密度越低、角膜神经纤维长度越短、角膜神经弯曲度越大,泪液分泌量越低($r=0.202$,$P=0.021$;$r=0.224$,$P=0.014$;$r=0.262$,$P=0.004$;$r=-0.193$,$P=0.034$)。**结论** 中重度 DPN 患者干眼患病率高,OSDI 评分升高。DPN 严重程度评分(NDS)越高的患者,其泪液分泌量越低。

[关键词] 糖尿病周围神经病变;干眼;角膜神经病变;神经缺陷评分
[中图法分类号] R587.2; R745; R777.34 [文献标志码] A

Correlation of peripheral neuropathy with dry eye disease in type 2 diabetic patients

ZHANG Ruijie[1], QIN Peng[1], DU Zhipeng[2], CHENG Qingfeng[2], ZHANG Qi[1] [1]Department of Ophthalmology, [2]Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the correlation between the severity of diabetic peripheral neuropathy (DPN) and dry eye disease in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A cross-sectional study was conducted on 120 T2DM patients (240 eyes) admitted in our hospital from July 2020 to July 2021. According to the neuropathy disability score (NDS), the subjects were divided into non-DPN group ($n=40$), mild DPN group ($n=40$), and moderate to severe DPN group ($n=40$). Dry eye disease examinations were subsequently performed, including ocular surface disease index (OSDI) scale, tear film break up time (BUT), Schirmer Ⅰ test (SⅠt), and corneal fluorescein staining (CFS) scoring. In addition, corneal nerve parameters, such as corneal nerve fiber density (CNFD), corneal nerve branch density (CNBD), corneal nerve fiber length (CNFL) and corneal nerve tortuosity (CNT) were measured by

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(82070935)
[通信作者] 张 琪,E-mail:cqzqwxm@163.com

2097-0927/Copyright © 2022, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

corneal confocal microscopy. The corneal nerve parameters, as well as prevalence and indicators of dry eye disease were compared among all the groups, and the correlation of NDS with corneal nerve parameters and tear quality were analyzed. **Results** Examination results showed that the more serious DPN was, the lower the CNFD, CNBD and CNFL were ($P<0.05$), and CNT in the moderate to severe DPN and mild DPN groups was significantly higher than that in the non-DPN group ($P<0.05$). The prevalence of dry eye was greatly increased in the moderate to severe DPN group (62.5%), as compared with the non-DPN group (27.5%) and mild DPN group (30.0%) ($P<0.05$). OSDI score was also notably elevated in the moderate to severe DPN group in comparison with the other 2 groups ($P=0.004$, $P=0.023$). Moreover, the moderate to severe DPN group had lower SⅠt ($P=0.010$) while higher CFS score ($P=0.008$) than the non-DPN group. It was found that the higher the NDS was, the lower volume of tear secreted ($r=-0.316$, $P=0.001$); and the greater the CNT was, the less stable tear film became ($r=-0.261$, $P=0.004$). In addition, the tear production was reduced with the lower CNFD, the less CNBD, the shorter CNFL, and the higher CNT, respectively ($r=0.202$, $P=0.021$; $r=0.224$, $P=0.014$; $r=0.262$, $P=0.004$; $r=-0.193$, $P=0.034$). **Conclusion** Patients with moderate and severe DPN have a high prevalence of dry eye disease and an increased OSDI score. Patients with higher DPN severity score (NDS) have lower tear secretion.

[**Key words**] diabetic peripheral neuropathy; dry eye disease; corneal neuropathy; neuropathy disability score

Supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (82070935). Corresponding author: ZHANG Qi, E-mail: cqzqwxm@163.com

糖尿病是一种慢性、全身代谢性疾病,相关的并发症涉及眼、肾脏、神经系统、心脏和血管等全身多个器官。糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy,DPN)是糖尿病常见的并发症之一,在糖尿病患者中发生率高达60%~90%[1],其病理特点是神经纤维逐渐丢失,可累及感觉、运动和自主神经纤维,出现周围神经功能障碍和自主神经功能障碍。类似的神经纤维丢失可发生在角膜,导致糖尿病角膜神经病变,引起眼表功能紊乱。有研究[2-3]报道糖尿病患者中干眼的患病率明显高于正常人,这可能是因为糖尿病患者角膜神经丢失导致角膜敏感性下降,进而出现反射性泪液减少、眨眼率下降和蒸发性泪液损失增加[3-4]。因此,角膜神经丢失可能是糖尿病患者发生干眼的重要因素。此外,有研究表明糖尿病角膜神经病变与DPN密切相关[5],也有报道称DPN患者干眼患病率明显高于正常人[6],但目前对DPN的严重程度与干眼发生率的相关性研究较少。本研究采用神经缺陷评分(neuropathy disability score, NDS)对2型糖尿病患者进行DPN严重程度的评估,同时对患者进行干眼检查,并利用角膜共聚焦显微镜进行角膜神经病变的评估,研究不同严重程度的DPN与干眼的相关性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究采用横断面研究设计,纳入2020年7月至2021年7月在重庆医科大学附属第一医院内分泌科住院的2型糖尿病患者120例(240眼),其中男性65例,女性55例,年龄34~79(59.69±9.60)岁。

纳入标准:符合1999年WHO糖尿病诊断和分型标准[7]的2型糖尿病患者,伴或不伴DPN。排除标准:①除DPN外的中枢及其他周围神经疾病;②近6个月有眼部手术史、角膜或其他可影响角膜的眼病史、近期佩戴角膜接触镜;③其他全身疾病,如中风、恶性肿瘤、感染性疾病、自身免疫性疾病等。

采用NDS[8]评估DPN的严重程度,根据NDS将所有患者分为3个组:无DPN组40例(NDS<3分)、轻度DPN组40例(3分≤NDS<6分)、中重度DPN组40例(6分≤NDS≤12分)。本研究经重庆医科大学附属第一医院伦理委员会审核批准(批件号:2020-381)。

1.2 研究方法

记录所有患者的性别、年龄、糖尿病病程和糖化血红蛋白(glycated hemoglobin,HbA1c),并进行干眼检查和角膜共聚焦显微镜检查。对所有患者的双眼进行检查,取平均值分析。

1.2.1 眼表疾病指数(ocular surface disease index, OSDI)量表[9] 一共12个问题,每个问题根据患者近1周某症状持续时间长短记为0~4分。问卷包括眼部症状、视觉功能、环境触发因素3个维度。OSDI评分=(25×所有问题总分)/回答问题数目。

1.2.2 泪膜破裂时间(break up time,BUT) 用1~2滴生理盐水将荧光素钠眼科检测试纸(辽宁美滋林

药业有限公司)橙红色荧光素钠部分润湿,轻触患者下睑结膜囊,嘱患者眨眼 3~4 次,在裂隙灯钴蓝光下观察,最后一次眨眼到泪膜上出现第 1 个黑斑的时间即 BUT 值,重复测量 3 次,取平均值。

1.2.3 泪液分泌试验(Schirmer Ⅰ test,SⅠt) 在常温的环境下,将泪液分泌检测滤纸(辽宁美滋林药业有限公司)沿折线折起,夹在下眼睑中外侧 1/3 处结膜囊内,嘱患者轻轻闭眼,双眼稍向上视。5 min 后取出滤纸,记录湿长。

1.2.4 角膜荧光素钠染色(corneal fluorescein staining,CFS)评分 BUT 检查结束后,在裂隙灯钴蓝光下观察角膜上皮染色情况。评分采用 12 分法:将角膜分为 4 个象限,每个象限为 0~3 分,无染色为 0 分,1~30 个点状着色为 1 分,>30 个点状着色但染色未融合为 2 分,角膜点状着色融合、丝状物及溃疡等为 3 分[10]。

1.2.5 干眼的诊断标准 干眼的诊断标准参考 2020 年中国干眼专家共识[11]:①患者主诉有眼部干涩感、异物感、烧灼感、疲劳感、不适感、眼红、视力波动等主观症状之一,OSDI≥13 分;BUT≤5 s 或 SⅠt≤5 mm/5 min,可诊断干眼。②患者有干眼相关症状,OSDI≥13 分;5 s<BUT≤10 s,5 mm/5 min<SⅠt≤10 mm/5 min;角膜荧光素钠染色阳性(≥5 个点)可诊断干眼。

1.2.6 角膜共聚焦显微镜检查[12] 采用德国海德堡 HRT-3 角膜共聚焦显微镜采集受试者双眼的角膜神经图像。图像分辨率 1 μm,放大倍数 800 倍,图像大小 384 像素×384 像素,观察视野 400 μm×400 μm。使用盐酸奥布卡因滴眼液对受检眼进行表面麻醉。将耦合剂涂在镜头表面,盖上无菌角膜接触帽。被试者下颌和前额放在托架上,嘱其注视固视灯,缓慢前移镜头,使接触帽与角膜轻微接触。调整焦平面,拍摄图像。

1.2.7 角膜共聚焦图像处理 从存储的图像中选择 6 张(每眼 3 张)清晰的、角膜中央区上皮下神经丛的图像,用 Image J 图像分析软件和 Neuron J 插件对角膜神经纤维进行定量分析[13],包括:①角膜神经纤维密度(corneal nerve fiber density,CNFD):每平方毫米内神经纤维主干数量;②角膜神经分支密度(corneal nerve branch density,CNBD):每平方毫米内神经纤维主干的分支数量;③角膜神经纤维长度(corneal nerve fiber length,CNFL):每平方毫米内神经纤维长度之和;④角膜神经弯曲度(corneal nerve tortuosity,CNT):采用 Oliveira-Soto 分级标准[14],评分越高,角膜神经弯曲程度越大。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析。计量资料符合正态分布以 $\bar{x}\pm s$ 表示,不符合正态分布以 $M(P_{25},P_{75})$ 表示。3 组数据之间的比较若满足正态分布且各组间方差齐,采用单因素方差分析。若各组间方差不齐或不满足正态分布,采用 Kruskal-wallis H 检验,进一步的多重比较采用 Bonferroni 法。性别、患病率的组间比较采用 χ^2 检验。变量间相关性分析,若变量满足正态分布采用 Pearson 相关分析,否则采用 Spearman 相关分析。$P<0.05$ 时差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

无 DPN 组、轻度 DPN 组和中重度 DPN 组患者在年龄、性别构成方面无统计学差异。各组间患者糖尿病病程($P<0.010$)和 HbA1c($P=0.016$)有统计学差异(表 1)。

表 1 不同严重程度的 DPN 组患者临床特征比较

[$n=40$, $M(P_{25},P_{75})$, $\bar{x}\pm s$]

组别	年龄/岁	男/女(例)	病程/年	HbA1c(%)
无 DPN 组	57(53,64)	23/17	6(1,10)	8.35±1.70
轻度 DPN 组	65(53,71)	21/19	10(1,16)	9.36±2.37
中重度 DPN 组	63(54,66)	21/19	10(6,20)	9.66±2.22
$F/H/\chi^2$	4.740	0.269	16.169	4.256
P	0.093	0.874	<0.01	0.016

2.2 不同严重程度的 DPN 组角膜神经参数比较

比较不同严重程度 DPN 组患者的角膜神经参数,CNFD、CNBD、CNFL、CNT 均存在统计学差异($P<0.01$)。与无 DPN 组比较,轻度 DPN 组患者 CNFD、CNBD、CNFL 均明显减少($P<0.05$),CNT 明显升高($P=0.033$)。与轻度 DPN 组比较,中重度 DPN 组患者 CNFD、CNBD、CNFL 均明显减少($P<0.01$),而 CNT 无明显差异。中重度 DPN 组患者 CNT 较无 DPN 组明显升高($P<0.01$,表 2)。表明 DPN 越严重的患者,其角膜神经纤维密度和分支密度越低、长度越短、弯曲度越大(图 1)。

2.3 不同严重程度的 DPN 组干眼患病率比较

无 DPN 组干眼患病率为 27.5%(11/40),轻度 DPN 组干眼患病率为 30.0%(12/40),中重度 DPN 组干眼患病率为 62.5%(25/40)。不同严重程度的 DPN 组患者干眼患病率有统计学差异($\chi^2=12.708$, $P=0.002$)。中重度 DPN 组患者干眼患病率较无 DPN 组和轻度 DPN 组均明显升高($P<0.05$),无 DPN 组干眼患病率与轻度 DPN 组相比无明显差异。

表 2 不同严重程度的 DPN 组角膜神经参数比较（$n=40,\bar{x}\pm s$）

组别	CNFD/个·mm^{-2}	CNBD/个·mm^{-2}	CNFL/mm·mm^{-2}	CNT/级
无 DPN 组	30.87±4.55	25.78±8.40	16.53±2.61	1.85±0.53
轻度 DPN 组	27.20±6.06^{a}	17.74±6.33^{b}	13.64±3.17^{b}	2.21±0.61^{a}
中重度 DPN 组	20.40±6.23^{bc}	11.99±6.47^{bc}	10.29±3.36^{bc}	2.49±0.71^{b}
F	35.201	37.773	41.631	10.629
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

a:$P<0.05$,b:$P<0.01$,与无 DPN 组比较;c:$P<0.01$,与轻度 DPN 组比较

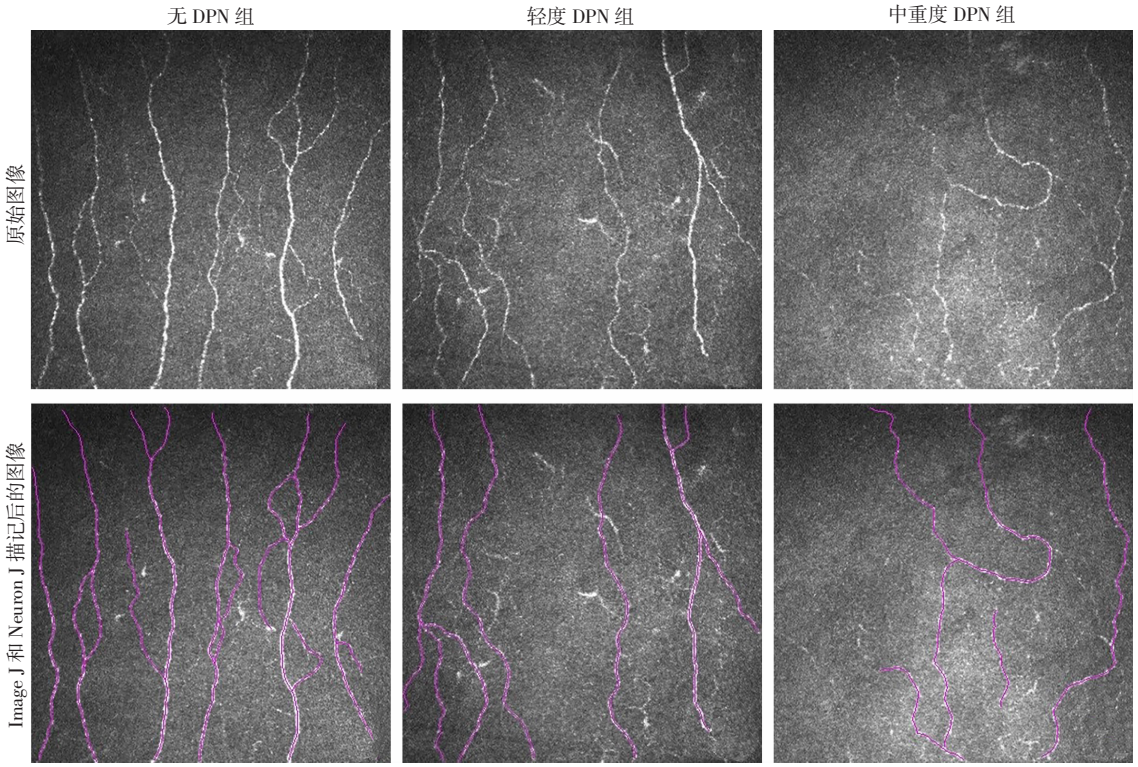


图 1 角膜共聚焦显微镜下不同严重程度的 DPN 组角膜中央区神经纤维图像 （×800）

表 3 不同严重程度的 DPN 组干眼指标比较［$n=40,M(P_{25},P_{75})$］

组别	OSDI 评分	BUT/s	SⅠt/mm	CFS 评分
无 DPN 组	5.00(2.08,13.64)	3.00(2.00,4.75)	6.50(3.00,15.00)	0.00(0.00,1.00)
轻度 DPN 组	4.77(2.27,17.28)	3.00(2.00,4.00)	5.50(3.00,8.00)	0.00(0.00,2.00)
中重度 DPN 组	15.25(6.82,22.73)^{bc}	2.00(2.00,4.00)	4.00(3.00,5.75)^{a}	2.50(0.00,4.00)^{b}
H	11.736	2.394	8.731	9.346
P	0.003	0.302	0.013	0.009

a:$P<0.05$,b:$P<0.01$,与无 DPN 组比较;c:$P<0.05$,与轻度 DPN 组比较

2.4 不同严重程度的 DPN 组干眼指标比较

不同严重程度的 DPN 组在患者 OSDI 评分($P=0.003$)、SⅠt($P=0.013$)及 CFS 评分($P=0.009$)方面有统计学差异。中重度 DPN 组患者 OSDI 评分较无 DPN 组和轻度 DPN 组均明显升高($P=0.004$,$P=0.023$),中重度 DPN 组 SⅠt 较无 DPN 组明显降低($P=0.010$),CFS 评分较无 DPN 组明显升高($P=0.008$)。各组间患者 BUT 的差异无统计学意义(表 3)。

2.5 神经缺陷评分及角膜神经参数与泪液质量的相关性分析

根据 Spearman 相关性分析,NDS 越高,泪液分泌量越低($r=-0.316$,$P=0.001$)。角膜神经弯曲度越大,泪膜稳定性越低($r=-0.261$,$P=0.004$);角膜神经纤维密度越低、角膜神经分支密度越低、角膜神经纤维长度越短、角膜神经弯曲度越大,泪液分泌量越低($r=0.202$,$P=0.021$;$r=0.224$,$P=0.014$;$r=0.262$,$P=0.004$;

$r=-0.193$,$P=0.034$)。见表4。

表4 神经缺陷评分及角膜神经参数与泪液质量的相关性分析

参数	BUT		SIt	
	r	*P*	*r*	*P*
NDS	−0.053	0.565	−0.316	0.001
CNFD	0.123	0.182	0.202	0.021
CNBD	0.001	0.990	0.224	0.014
CNFL	0.049	0.592	0.262	0.004
CNT	−0.261	0.004	−0.193	0.034

3 讨论

很多研究都已证实,糖尿病是干眼发生的危险因素[2],有文献报道2型糖尿病患者干眼患病率为17.5%[15]。有研究[6]发现干眼在伴有DPN的2型糖尿病患者中发病率更高,DPN患者的角膜知觉、泪膜破裂时间和泪液分泌量与无DPN和健康对照组相比明显降低。另有研究[16]在1型糖尿病患者中发现泪膜稳定性与神经病变总评分(包括定量感觉测试和神经传导研究)呈负相关。以上研究提示DPN是干眼的危险因素,但未阐述不同严重程度的DPN与干眼的关系。本研究纳入伴或不伴DPN的2型糖尿病患者,根据神经缺陷评分进一步将DPN患者分为轻度和中重度组进行干眼检查,并利用角膜共聚焦显微镜进行角膜神经病变的评估。结果表明2型糖尿病合并DPN的患者,角膜神经病变明显,且相比轻度DPN患者,中重度DPN患者干眼患病率更高,OSDI评分增高,角膜上皮损伤明显。

本研究中,随着DPN严重程度增加,角膜神经纤维密度、角膜神经分支密度、角膜神经纤维长度都有不同程度的减少,角膜神经弯曲度增大,提示角膜神经病变能够反映DPN的严重程度,与之前的研究报道一致[5,17]。角膜神经纤维对角膜的健康至关重要,不仅能够调节泪液的分泌,还有营养和支持角膜上皮的作用[18-19]。既往研究发现干眼在DPN患者中的患病率明显高于无DPN的糖尿病患者和健康对照组[6],本研究进一步发现中重度DPN组干眼患病率(62.5%)明显高于无DPN组(27.5%)和轻度DPN组(30.0%),DPN严重的糖尿病患者干眼患病率增高,进一步说明了DPN是糖尿病患者发生干眼的危险因素。

本研究发现中重度DPN组与无DPN组和轻度DPN组相比,OSDI评分明显升高。虽然中重度DPN组患者有明显的角膜神经纤维病变,但大部分患者没有出现症状与体征分离,依然存在眼部不适症状,与钟敏等[20]报道的角膜神经纤维改变但干眼主诉症状增加相一致。国外有研究报道重度DPN组与轻度DPN组患者相比,虽然OSDI评分偏低、有症状与体征分离现象,但并没有统计学差异[21]。本研究还发现,与无DPN组相比,中重度DPN组患者的泪液分泌量明显降低,轻度DPN组患者的泪液分泌量减少虽无统计学差异,但也有下降趋势,这与既往研究发现的DPN患者的泪液分泌量较无DPN患者降低有一致性[6,22]。本研究结果进一步提示越严重的DPN患者泪液分泌量下降越明显。除此之外,本研究还发现中重度DPN组与无DPN组患者相比,角膜荧光素钠染色评分明显升高,提示中重度DPN患者的眼表上皮细胞屏障功能和完整性更易受损而呈现干眼状态。

本研究进一步探讨了糖尿病角膜神经病变与泪液质量的相关性,发现角膜神经弯曲度越大,则泪膜稳定性越低;角膜神经纤维密度越低、角膜神经分支密度越低、角膜神经纤维长度越短、角膜神经弯曲度越大,则泪液分泌量越低,提示糖尿病患者的泪膜稳定性和泪液分泌量都与角膜神经病变的严重程度相关。因此,中重度DPN患者干眼患病率更高、泪液分泌量更低的原因可能是其角膜神经病变的程度较重。

综上所述,DPN是2型糖尿病患者干眼发生的危险因素,中重度DPN患者干眼患病率高,OSDI评分升高。神经缺陷评分越高的患者,其泪液分泌量越低。DPN患者确诊时应完善神经缺陷评分、并动态随访,6~12分的患者应及时关注角膜神经状态和泪液分泌量,及早评估并防治干眼和眼表损伤,保护糖尿病患者的视觉质量。

参考文献:

[1] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会. 糖尿病周围神经病变诊疗规范(征求意见稿)[J]. 中国糖尿病杂志, 2009, 17(8): 638-640.
Endocrinology and Metabolism-physicians branch of Chinese Medical Doctor Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of diabetic peripheral neuropathy (Draft)[J]. Chin J Diabetes, 2009, 17(8): 638-640.

[2] YOO T K, OH E. Diabetes mellitus is associated with dry eye syndrome: a meta-analysis[J]. Int Ophthalmol, 2019, 39(11): 2611-2620. DOI: 10.1007/s10792-019-01110-y.

[3] WANG S S, JIA Y, LI T, *et al*. Dry eye disease is more prevalent in children with diabetes than in those without diabetes[J]. Curr Eye Res, 2019, 44(12): 1299-1305. DOI: 10.1080/02713683.2019.1641827.

[4] The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007)[J]. Ocul Surf, 2007, 5

(2): 75-92. DOI: 10.1016/s1542-0124(12)70081-2.

[5] FERDOUSI M, KALTENIECE A, AZMI S, *et al*. Corneal confocal microscopy compared with quantitative sensory testing and nerve conduction for diagnosing and stratifying the severity of diabetic peripheral neuropathy [J]. BMJ Open Diabetes Res Care, 2020, 8(2): e001801. DOI: 10.1136/bmjdrc-2020-001801.

[6] ACHTSIDIS V, ELEFTHERIADOU I, KOZANIDOU E, *et al*. Dry eye syndrome in subjects with diabetes and association with neuropathy [J]. Diabetes Care, 2014, 37(10): e210-e211. DOI: 10.2337/dc14-0860.

[7] ALBERTI K G, ZIMMET P Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation [J]. Diabet Med, 1998, 15(7): 539-553. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15: 7<539: AID-DIA668>3.0.CO;2-S.

[8] YOUNG M J, BOULTON A J, MACLEOD A F, *et al*. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population [J]. Diabetologia, 1993, 36(2): 150-154. DOI: 10.1007/BF00400697.

[9] OZCURA F, AYDIN S, HELVACI M R. Ocular surface disease index for the diagnosis of dry eye syndrome [J]. Ocul Immunol Inflamm, 2007, 15(5): 389-393. DOI: 10.1080/09273940701486803.

[10] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2013.01.020.
Keratology Group of Ophthalmology Branch of Chinese Medical Association. Expert consensus on clinical diagnosis and treatment of dry eye (2013)[J]. Chin J Ophthalmol, 2013, 49(1): 73-75. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2013.01.020.

[11] 亚洲干眼协会中国分会, 海峡两岸医药卫生交流协会眼科学专业委员会眼表与泪液病学组, 中国医师协会眼科医师分会眼表与干眼学组. 中国干眼专家共识:检查和诊断(2020年)[J]. 中华眼科杂志, 2020, 56(10): 741-747. DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20200714-00477.
Chinese Branch of the Asian Dry Eye Society, Ocular Surface and Tear Film Diseases Group of Ophthalmology Committee of Cross-Straits Medicine Exchange Association, Ocular Surface and Dry Eye Group of Chinese Ophthalmologist Association. Expert Consensus on Dry eye in China: Examination and Diagnosis (2020) [J]. Chin J Ophthalmol, 2020, 56(10): 741-747. DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20200714-00477.

[12] TAVAKOLI M, MALIK R A. Corneal confocal microscopy: a novel non-invasive technique to quantify small fibre pathology in peripheral neuropathies [J]. J Vis Exp, 2011(47): 2194. DOI: 10.3791/2194.

[13] DELL'OMO R, CIFARIELLO F, DE TURRIS S, *et al*. Confocal microscopy of corneal nerve plexus as an early marker of eye involvement in patients with type 2 diabetes [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2018, 142: 393-400. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.06.010.

[14] OLIVEIRA-SOTO L, EFRON N. Morphology of corneal nerves using confocal microscopy [J]. Cornea, 2001, 20(4): 374-384. DOI: 10.1097/00003226-200105000-00008.

[15] ZOU X, LU L, XU Y, *et al*. Prevalence and clinical characteristics of dry eye disease in community-based type 2 diabetic patients: the Beixinjing eye study[J]. BMC Ophthalmol, 2018, 18(1): 117. DOI: 10.1186/s12886-018-0781-7.

[16] MISRA S L, PATEL D V, MCGHEE C N, *et al*. Peripheral neuropathy and tear film dysfunction in type 1 diabetes mellitus [J]. J Diabetes Res, 2014, 2014: 848659. DOI: 10.1155/2014/848659.

[17] PETROPOULOS I N, ALAM U, FADAVI H, *et al*. Corneal nerve loss detected with corneal confocal microscopy is symmetrical and related to the severity of diabetic polyneuropathy [J]. Diabetes Care, 2013, 36(11): 3646-3651. DOI: 10.2337/dc13-0193.

[18] AL-AQABA M A, DHILLON V K, MOHAMMED I, *et al*. Corneal nerves in health and disease [J]. Prog Retin Eye Res, 2019, 73: 100762. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2019.05.003.

[19] MÜLLER L J, MARFURT C F, KRUSE F, *et al*. Corneal nerves: structure, contents and function [J]. Exp Eye Res, 2003, 76(5): 521-542. DOI: 10.1016/s0014-4835(03)00050-2.

[20] 钟敏, 赵少贞. 糖尿病病程与合并周围神经病变患者眼表的关系[J]. 天津医科大学学报, 2020, 26(6): 549-552, 556.
ZHONG M, ZHAO S Z. The relationship between the course of diabetes mellitus and ocular surface in patients with peripheral neuropathy [J]. J Tianjin Med Univ, 2020, 26(6): 549-552, 556.

[21] DEMILL D L, HUSSAIN M, POP-BUSUI R, *et al*. Ocular surface disease in patients with diabetic peripheral neuropathy [J]. Br J Ophthalmol, 2016, 100(7): 924-928. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2015-307369.

[22] DOGRU M, KATAKAMI C, INOUE M. Tear function and ocular surface changes in noninsulin-dependent diabetes mellitus [J]. Ophthalmology, 2001, 108(3): 586-592. DOI: 10.1016/s0161-6420(00)00599-6.

(**收稿**:2022-01-22;**修回**:2022-03-23)

(编辑 张 维)