

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.09.016

论著·临床

糖化血清蛋白、血糖变异度与 2 型糖尿病合并干眼症的相关性

黄丽,任佑凡,龙正勒,冉建川,刘蓉

基金项目:重庆市自然科学基金面上项目(cstc2018jcyj-mxmx06108)

作者单位:409000 重庆大学附属黔江医院眼科

通信作者:刘蓉,E-mail:liurong051132@163.com

【摘要】目的 分析糖化血清蛋白(GSP)、血糖变异度(GV)与 2 型糖尿病(T2DM)合并干眼症的相关性及其预测价值。方法 选择 2018 年 2 月—2022 年 2 月重庆大学附属黔江医院眼科诊治的 T2DM 相关干眼症患者 117 例(干眼症组)和未发生干眼症的 T2DM 患者 52 例(对照组)作为研究对象。比较 2 组国际标准眼表疾病指数(OSDI)干眼自问卷评分、非接触式泪膜破裂时间(NIBUT)、无眼表麻醉状态下泪液分泌试验(Schiemer I 试验)、GSP、GV 及血糖、血脂指标水平。Pearson 法分析 GSP、GV 与 OSDI 评分、NIBUT、Schiemer I 试验的相关性;多因素 Logistic 回归分析 T2DM 干眼症发生的危险因素,受试者工作特征曲线(ROC)分析 GSP、GV 鉴别 T2DM 合并干眼症的价值。结果 干眼症组 T2DM 病程、OSDI 评分、GSP、GV、HbA_{1c} 高于对照组($t/P=7.699/<0.001$ 、 $16.211/<0.001$ 、 $11.620/<0.001$ 、 $10.784/<0.001$ 、 $10.984/<0.001$),而 NIBUT、Schiemer I 试验结果低于对照组($t/P=18.160/<0.001$ 、 $20.529/<0.001$)。Pearson 分析显示,GSP、GV 水平与 OSDI 评分呈正相关($r=0.502$ 、 0.619 , P 均 <0.001),与 NIBUT、Schiemer I 试验结果呈负相关($r=-0.402$ 、 -0.506 , P 均 <0.001)。Logistic 回归分析结果显示,T2DM 病程长、GSP 高、GV 高是 T2DM 患者发生干眼症的危险因素[$OR(95\% CI)=2.061(1.226\sim3.464)$ 、 $1.394(1.139\sim1.706)$ 、 $1.984(1.335\sim2.947)$];GSP、GV 及二者联合诊断 T2DM 相关干眼症的曲线下面积为 0.713、0.824、0.948,二者联合预测价值大于各自单独检测($Z/P=5.709/<0.001$ 、 $3.612/0.005$)。结论 T2DM 相关干眼症患者 GSP、GV 水平增高,高 GSP、GV 与糖尿病相关干眼症的发生及干眼严重程度有关。

【关键词】 干眼症;糖尿病,2 型;糖化血清蛋白;血糖变异度;相关性**【中图分类号】** R587.1;R771**【文献标识码】** A

Correlation of glycated serum protein, blood glucose variability and Type 2 diabetes mellitus complicated with dry eye syndrome Huang Li, Ren Youfan, Long Zhengle, Ran Jianchuan, Liu Rong. Department of Ophthalmology, Qianjiang Hospital Affiliated to Chongqing University, Chongqing 409000, China

Corresponding author: Liu Rong, E-mail:liurong051132@163.com

Funding program: General Project of Chongqing Natural Science Foundation (cstc2018jcyj-mxmx6108)

【Abstract】 Objective To investigate the correlation and predictive value of glycated serum protein (GSP), blood glucose variability (GV) and type 2 diabetes mellitus (T2DM) complicated with dry eye. **Methods** From February 2018 to February 2022, 117 T2DM-related dry eye patients (dry eye syndrome group) and 52 T2DM patients without dry eye syndrome (control group) who were diagnosed and treated by the Department of Ophthalmology, Qianjiang Hospital Affiliated to Chongqing University were selected as the research objects. The international standard ocular surface disease index (OSDI) dry eye self-examination questionnaire score, non-contact tear break-up time (NIBUT), tear secretion test without ocular surface anesthesia (Schiemer I test), GSP, GV and blood glucose, blood lipid levels. Pearson method was used to analyze the correlation between GSP, GV and OSDI score, NIBUT and Schierner I test; multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the risk factors of dry eye in T2DM, and receiver operating characteristic curve (ROC) was used to analyze GSP and GV to identify T2DM with dry eye. the value of the disease. **Results** The duration of T2DM, OSDI score, GSP, GV, and HbA_{1c} in the dry eye group were higher than those in the control group ($t/P=7.699/<0.001$, $16.211/<0.001$, $11.620/<0.001$, $10.784/<0.001$, $10.984/<0.001$). However, the results of NIBUT and Schierner I tests were lower than those of the control group ($t/P=18.160/<0.001$, $20.529/<0.001$). Pearson analysis showed that GSP and GV levels were positively correlated with

OSDI scores ($r=0.502, 0.619, P<0.001$), and negatively correlated with NIBUT and Schiemer I test results ($r=-0.402, -0.506, P<0.001$). Logistic regression analysis showed that long course of T2DM, high GSP and high GV were risk factors for dry eye in T2DM patients [$OR (95\% CI)=2.061 (1.226-3.464), 1.394 (1.139-1.706), 1.984(1.335-2.947)$]; the areas under the curve of GSP, GV and their combination in the diagnosis of T2DM-related dry eye were 0.713, 0.824, 0.948, and the combined predictive value of the two was greater than that of their separate detection ($Z/P=5.709/ <0.001, 3.612/ 0.005$). **Conclusion** The levels of GSP and GV in T2DM-related dry eye patients were increased, and high GSP and GV levels were associated with the occurrence and severity of diabetes-related dry eye.

【Key words】 Dry eye syndrome; Diabetes mellitus, type 2; Glycosylated serum protein; Glucose variability; Correlation

糖尿病是全球导致发病和死亡的主要原因之一, 2 型糖尿病 (T2DM) 患者较非 T2DM 患者更容易患干眼病, 干眼症可引起眼部不适、疼痛、视力模糊、角膜溃疡、泪膜稳定性下降, 甚至失明^[1-3]。已知糖尿病患者血糖控制不佳是引起干眼症、视网膜病变、睑板腺功能障碍等眼部并发症的主要因素之一^[4]。糖化血清蛋白 (glycosylated serum protein, GSP) 是血糖与血浆蛋白之间非酶促反应的产物, 反映血浆中总糖基化血浆蛋白水平^[5]。血糖变异度 (glucose variability, GV) 是糖代谢不稳定的标志, 表现为频繁高血糖和低血糖及总体血糖控制不稳定, 与持续高血糖相比, GV 的危害更大^[6]。本研究检测 T2DM 合并干眼症患者 GSP、GV 水平, 分析其与 T2DM 患者合并干眼症的关系及鉴别干眼症的价值, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2018 年 2 月—2022 年 2 月重庆大学附属黔江医院眼科诊治的 T2DM 相关干眼症患者 117 例 (干眼症组) 和未发生干眼症的 T2DM 患者 52 例 (对照组) 作为研究对象。干眼症组 T2DM 病程长于对照组 ($P<0.01$), 2 组性别、年龄、体质量指数 (BMI)、高血压、高脂血症、吸烟史、饮酒史、T2DM 家族史等资料比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 1。本研究获得医院伦理委员会批准 (S-18309), 患者及家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 干眼症组病例选择标准 (1) 纳入标准: ①经临床诊断为 T2DM, 符合“中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版)”诊断标准^[7]; ②符合“干眼症临床诊疗专家共识 (2013 年)”诊断标准^[8]: 主诉眼部干涩症状, 非接触式泪膜破裂时间 (NIBUT) ≤ 5 s 或无眼表麻醉状态下泪液分泌试验 (Schiemer I 试验) ≤ 5 mm/5 min; 或有主观症状, NIBUT > 5 s ~ 10 s, Schiemer I 试验 > 5 mm/5 min ~ 10 mm/5 min, 同时角结膜荧光素染色阳性; ③年龄 18 岁以上。(2) 排除标准: ①结膜炎、角膜炎; ②眼外伤史或近 3 个月眼部手术史; ③佩戴角膜接触镜; ④免疫性疾病; ⑤低蛋白血症和白蛋白转化

表 1 对照组和干眼症组 T2DM 患者临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data of T2DM patients between control group and dry eye syndrome group

项 目	对照组 ($n=52$)	干眼症组 ($n=117$)	χ^2/t 值	P 值
男/女 (例)	20/32	43/74	0.265	0.792
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	60.59 \pm 6.18	60.32 \pm 6.09	0.045	0.832
BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	23.02 \pm 1.29	23.17 \pm 1.41	0.655	0.514
T2DM 病程 ($\bar{x} \pm s$, 年)	5.23 \pm 1.36	7.12 \pm 1.52	7.699	<0.001
高血压病 [例 (%)]	25 (48.08)	65 (55.56)	0.809	0.368
高脂血症 [例 (%)]	20 (38.46)	51 (43.59)	0.389	0.533
吸烟史 [例 (%)]	21 (40.38)	52 (44.44)	0.242	0.623
饮酒史 [例 (%)]	18 (34.62)	47 (40.17)	0.469	0.493
T2DM 家族史 [例 (%)]	11 (21.15)	26 (22.22)	0.024	0.877

异常、合并肝胆疾病、高胆红素血症、乳糜血标本。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 干眼症及视网膜病变程度检测: 采用国际标准眼表疾病指数 (OSDI)^[9] 干眼自调查问卷评分、NIBUT、Schiemer I 试验评估患者干眼程度。(1) OSDI 干眼自调查问卷评分: 所有患者入组后 24 h 内接受眼底、眼表检查及干眼症状评估, OSDI 从眼睛怕光刺眼、异物感、疼痛、视力模糊、视力波动、对生活和工作影响 (第 6、7、8、9 项)、遇风、干燥、过冷环境中眼部不适感 (第 10、11、12 项) 等共 12 项进行评价, 每个项目 0 ~ 4 分, 上述症状 0 分为从未有过, 1 分为偶尔, 2 分为 50% 时间, 3 分为大部分时间, 4 分为全部时间, 满分 0 ~ 48 分, 分数越高表示干眼程度越重。(2) NIBUT: 采用荧光素钠眼科检测试纸条前段圆形部分浸入患者下睑结膜, 嘱缓慢眨眼 3 ~ 4 次, 计算自最后 1 次瞬目至泪膜出现第 1 个黑斑的时间。(3) Schiemer I 试验: 无眼球表面麻醉, 采用 40 mm \times 5 mm 带毫米刻度的泪液检测滤纸置入眼下结膜囊中外 1/3 处, 5 min 后取出滤纸, 记录滤纸浸湿的长度。视网膜病变参考糖尿病视网膜病变国际临床分级标准 (2002 年)^[10]。

1.3.2 血清 GSP、GV 水平检测: 患者入组后 24 h 内采集外周静脉血 3 ml 注入干燥试管, 待血液凝固后取上层液离心留取血清, -80°C 保存备检。取血清样本,

采用 ADVIA 2400 全自动生化分析仪(德国西门子公司)检测 GSP 水平,试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司。采用 GOLD 型动态血糖监测系统(美国 Medtronic MiniMed 公司),于患者腹部皮下埋入式感应探头,测量皮下组织间液葡萄糖水平,每 5 min 自动记录 1 次,至少监测 72 h, GV 为 72 h 内测得全部血糖值的标准差占均值的百分比。

1.3.3 血糖、血脂水平检测:取上述血清样本,采用稳定倍加型血糖仪及其配套血糖试纸(美国强生公司)测量末梢血空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2 hPG), Variant II Turbo 血红蛋白分析仪及其配套试剂(美国 Bio-Rad 公司)测定糖化血红蛋白(HbA_{1c})。UniCel Dx1800 全自动免疫分析系统(美国贝克曼库尔特有限公司)测定外周血空腹胰岛素(FINS), ADVIA 2400 全自动生化分析仪(德国西门子公司)检测三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC),试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司。

1.4 统计学方法 使用 SPSS 23.00 软件统计分析数据。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;Pearson 法分析 GSP、GV 与 OSDI 评分、NIBUT、Schiemer I 试验的相关性;多因素 Logistic 回归分析 T2DM 干眼症发生的危险因素;绘制受试者工作特征曲线(ROC)分析 GSP、GV 诊断 T2DM 相关干眼症的价值,并计算曲线下面积(ACU),比较采用 *Z* 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组视网膜病变情况及干眼症检测值比较 干眼症组 OSDI 评分高于对照组(*P* < 0.01), NIBUT、Schiemer I 试验结果低于对照组(*P* < 0.01),而 2 组视网膜病变情况比较差异无统计学意义(*P* > 0.05),见表 2。

2.2 2 组血清 GSP、GV 水平比较 干眼症组血清 GSP、GV 水平高于对照组(*P* < 0.01),见表 3。

2.3 2 组血糖、血脂水平比较 干眼症组 HbA_{1c} 水平高于对照组(*P* < 0.05), 2 组 FPG、2 hPG、FINS、TG、TC 比较差异无统计学意义(*P* > 0.05),见表 4。

表 2 对照组及干眼症组视网膜病变情况、干眼症检测值比较

Tab. 2 Comparison of retinopathy and dry eye detection values between control group and dry eye group

组别	例数	视网膜病变 [例(%)]	OSDI 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	NIBUT ($\bar{x} \pm s$, s)	Schiemer I 试验 ($\bar{x} \pm s$, mm)
对照组	52	10(19.23)	14.75 ± 3.04	12.05 ± 2.05	13.71 ± 1.92
干眼症组	117	35(29.91)	32.63 ± 7.68	6.52 ± 1.72	8.46 ± 1.33
$\nu\chi^2$ 值		2.103	16.211	18.160	20.529
<i>P</i> 值		0.147	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 对照组及干眼症组血清 GSP、GV 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of serum GSP and GV levels between control group and dry eye group

组别	例数	GSP(mmol/L)	GV(%)
对照组	52	2.02 ± 0.57	15.42 ± 3.17
干眼症组	117	3.39 ± 0.76	24.45 ± 5.65
<i>t</i> 值		11.620	10.784
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.4 血清 GSP、GV 与 OSDI 评分、NIBUT、Schiemer I 试验结果相关性分析 干眼症组患者血清 GSP、GV 水平与 OSDI 评分均呈显著正相关(*r* = 0.502、0.619, *P* 均 < 0.001),与 NIBUT、Schiemer I 试验结果均呈显著负相关(*r* = -0.402、-0.506, *P* 均 < 0.001)。

2.5 T2DM 干眼症发生的危险因素分析 以 T2DM 患者是否发生干眼症为因变量(赋值:0 = 否, 1 = 是), T2DM 病程、视网膜病变(赋值:0 = 否, 1 = 是)、OSDI 评分、NIBUT、Schiemer I 试验、HbA_{1c}、GSP、GV 为自变量, Logistic 回归分析显示, T2DM 病程长、GSP 高、GV 高是 T2DM 患者发生干眼症的危险因素(*P* < 0.01), 见表 5。

2.6 血清 GSP、GV 诊断 T2DM 相关干眼症的价值分析 ROC 曲线结果显示,血清 GSP、GV 及二者联合诊断 T2DM 相关干眼症的 AUC 分别为 0.713、0.824 和 0.948,联合检测大于 GSP、GV 各自单独诊断(*Z* = 5.709、3.612, *P* < 0.001、0.005),见表 6、图 1。

3 讨论

干眼症是一种由环境因素、感染、内源性压力、抗原、遗传等多种因素导致的眼表和泪腺功能障碍性疾

表 4 对照组及干眼症组血糖、血脂水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of blood glucose and blood lipid levels between control group and dry eye group

组别	例数	FPG(mmol/L)	2 hPG(mmol/L)	HbA _{1c} (%)	FINS(mU/L)	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)
对照组	52	9.15 ± 1.67	11.92 ± 2.61	6.15 ± 1.63	7.96 ± 1.40	1.89 ± 0.31	5.09 ± 1.08
干眼症组	117	9.28 ± 1.51	12.19 ± 2.45	9.74 ± 2.09	8.15 ± 1.27	1.92 ± 0.25	5.13 ± 1.15
$\nu\chi^2$ 值		0.500	0.648	10.984	0.870	0.667	0.213
<i>P</i> 值		0.618	0.518	<0.001	0.386	0.506	0.832

表 5 影响 T2DM 干眼症发生的多因素 Logistic 回归分析

Tab. 5 Multivariate logistic regression analysis on the incidence of dry eye in T2DM

变 量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR(95% CI)
常数项	2.053	0.435	22.274	<0.001	—
T2DM 病程长	0.723	0.205	12.439	<0.001	2.061(1.226~3.464)
GSP 高	0.332	0.103	10.390	<0.001	1.394(1.139~1.706)
GV 高	0.685	0.202	11.499	<0.001	1.984(1.335~2.947)
视网膜病变	0.237	0.209	1.286	0.502	1.267(0.841~1.909)
OSDI 评分高	0.265	0.251	1.115	0.803	1.303(0.797~2.132)
NIBUT 低	0.321	0.317	1.025	0.859	1.379(0.741~2.566)
Schiemer I 试验	0.105	0.098	1.148	0.653	1.111(0.917~1.346)
HbA _{1c} 高	0.211	0.196	1.150	0.741	1.235(0.841~1.813)

表 6 血清 GSP、GV 诊断 T2DM 相关干眼症的价值比较

Tab. 6 The value of serum GSP and GV in the diagnosis of T2DM-related dry eye syndrome

变 量	Cut-off 值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	Youden 指数
GSP	2.61 mmol/L	0.713	0.638~0.780	0.727	0.750	0.477
GV	18.42%	0.824	0.758~0.878	0.829	0.808	0.637
二者联合	—	0.948	0.903~0.976	0.957	0.942	0.900

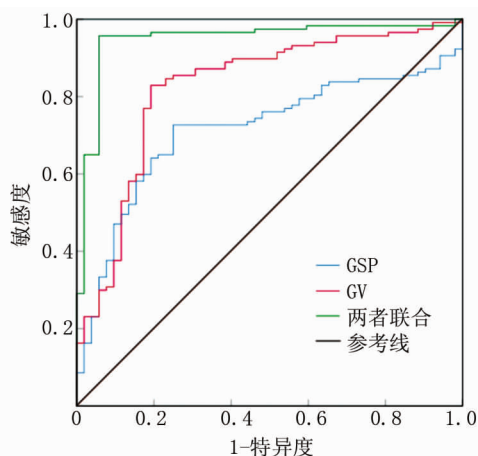


图 1 血清 GSP、GV 诊断 T2DM 相关干眼症的 ROC 曲线

Fig. 1 The ROC curve of serum GSP and GV in the diagnosis of T2DM-related dry eye

病,世界范围内发病率 5%~34%^[11]。糖尿病是引起干眼症的主要危险因素之一,据统计社区 T2DM 干眼症的发病率为 17.5%~33.7%,随着年龄增加和糖尿病病程延长,干眼症发病率逐渐增加^[12-13]。干眼症可引起浅层点状角膜病变、营养性溃疡和持续性上皮缺损等角膜并发症,还可导致视力缺陷、角膜瘢痕和穿孔及继发性细菌感染^[14],严重影响患者日常生活和健康。长期高血糖可引起眼表细胞内葡萄糖含量增加,细胞内的葡萄糖通过还原反应生成山梨醇,山梨醇积

聚可引起渗透压增高和细胞水肿,丧失正常生理功能,导致泪腺结构和功能异常,泪液分泌量减少。同时眼表高血糖状态可抑制角膜杯状细胞增殖,引起泪膜成分改变和稳定性下降,泪膜破裂时间缩短。

GSP 与 HbA_{1c} 均是反映过去 1~3 周血糖控制水平的指标,由于血清蛋白合成较血红蛋白快,所以 GSP 反映血糖控制的效果较 HbA_{1c} 更快,且不受临时血糖浓度波动的影响。在妊娠糖尿病临床诊断中,GSP 的敏感度、特异度分别达 0.890、0.968,优于 HbA_{1c} 的 0.859、0.953^[15]。本研究发现,血清 GSP 水平增高与 T2DM 患者干眼症的发生及干眼程度均密切相关。ROC 分析 GSP 鉴别诊断 T2DM 患者干眼症的曲线下面积为 0.713,敏感度和特异度均达 0.700 以上,表明 GSP 可作为 T2DM 患者干眼症的诊断辅助指标,对临床早期了解 T2DM 患者眼表病变有重要的指导意义。但是 GSP 值易受外周循环血中蛋白浓度、胆红素、乳糜和低分子物质的影响,尤其是对于合并低蛋白血症和白蛋白转化异常患者,检测 GSP 可能并不能完全反映血糖控制水平,本研究将此类患者排除,以避免混杂因素干扰,但对合并上述疾病的 T2DM 患者,GSP 是否能发挥鉴别作用尚不清楚,仍需进一步扩大样本范围加以证实。

GV 是指血糖波动幅度、频率及持续时间,监测 GV 可发现无症状的低血糖和高血糖事件,更直观、精确地反映血糖控制水平,预测糖尿病慢性并发症的发生。现有报道显示,GV 与糖尿病冠状动脉疾病进展和斑块易损性有关^[16],除了大血管并发症外,GV 也被证实在糖尿病肾病发生和发展过程中发挥重要作用^[17]。Hsieh 等^[18]对 T2DM 患者随访 8 年,发现空腹血糖均值、标准差、GV 与糖尿病视网膜病变、糖尿病性黄斑水肿发展相关。本研究结果表明,GV 增高是 T2DM 患者发生干眼症的危险因素,GV 水平越高,干眼程度越重。分析可能的机制为:GV 过高,血糖波动幅度大,可导致线粒体活性氧的产生,进一步诱导氧化应激、炎症反应和内皮功能障碍^[19],引起角膜和结膜细胞凋亡和泪腺损伤。现有报道也显示,糖尿病干眼患者泪液分泌减少,角膜上皮损伤与角膜氧化应激反应有关,氧化应激可引起角膜、结膜和泪腺的损伤^[20]。ROC 曲线分析 GV 鉴别诊断 T2DM 并发干眼症的 AUC 达 0.824,高于 GSP,且敏感度和特异度均达 0.800 以上,说明 GV 在 T2DM 并发干眼症方面具有更高的价值,当联合 GV、GSP 2 项指标后诊断效能明显提高,提示同时监测 GV、GSP 可能实现优势互补,更有效地鉴别 T2DM 患者干眼症的发生。

综上, T2DM 相关干眼症患者 GSP、GV 水平增高, 高 GSP、GV 与干眼症的发生及严重程度均有关, GSP、GV 有望成为 T2DM 相关干眼症诊断的新型标志物。

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

黄丽: 设计研究方案, 实施研究过程, 论文撰写; 任佐凡: 资料搜集整理, 论文修改; 龙正勤: 提出研究思路; 冉建川: 分析试验数据, 论文审核; 刘蓉: 课题设计, 进行统计学分析

参考文献

[1] Saeedi P, Salpea P, Karuranga S, et al. Mortality attributable to diabetes in 20-79 years old adults, 2019 estimates; Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2020, 162: 108086. DOI: 10. 1016/j. diabres. 2020. 108086.

[2] Sandra Johanna GP, Antonio LA, Andrés GS. Correlation between type 2 diabetes, dry eye and Meibomian glands dysfunction [J]. *J Optom*, 2019, 12 (4): 256-262. DOI: 10. 1016/j. optom. 2019. 02. 003.

[3] Yazdani-Ibn-Taz MK, Han MM, Jonuscheit S, et al. Patient-reported severity of dry eye and quality of life in diabetes [J]. *Clin Ophthalmol*, 2019, 13: 217-224. DOI: 10. 2147/OPHT. S184173.

[4] 王萍. 糖尿病视网膜病变患者睑板腺功能障碍与血糖控制水平的临床探讨 [J]. *中国药物与临床*, 2020, 20 (17): 2884-2885. DOI: 10. 11655/zgywylc2020. 17. 026.

Wang P. Meibomian gland dysfunction and blood glucose control in diabetic retinopathy [J]. *Chinese Medicine and Clinic*, 2020, 20 (17): 2884-2885. DOI: 10. 11655/zgywylc2020. 17. 026.

[5] 董望舒. 糖化血红蛋白、糖化血清蛋白、C-反应蛋白联合检测在妊娠期糖尿病患者诊断中的作用 [J]. *中国妇幼保健*, 2020, 35 (6): 1021-1023. DOI: 10. 19829/j. zgfybj. issn. 1001-4411. 2020. 06. 016.

Dong WS. The role of glycosylated hemoglobin, glycosylated serum protein and C-reactive protein in the diagnosis of gestational diabetes mellitus [J]. *Maternal and Child Healthcare in China*, 2020, 35 (6): 1021-1023. DOI: 10. 19829/j. zgfybj. issn. 1001-4411. 2020. 06. 016.

[6] Kovatchev B. Glycemic Variability: Risk Factors, Assessment, and Control [J]. *J Diabetes Sci Technol*, 2019, 13 (4): 627-635. DOI: 10. 1177/1932296819826111.

[7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10 (1): 4-67. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1674-5809. 2018. 01. 003.

Diabetes Society of Chinese Medical Association. Chinese Guidelines for the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus (2017 edition) [J]. *Chinese Journal of Diabetes*, 2018, 10 (1): 4-67. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1674-5809. 2018. 01. 003.

[8] 中华医学会眼科学分会角膜病学组. 干眼症临床诊疗专家共识 (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.

Corneal Division, Ophthalmology Society, Chinese Medical Association. Expert consensus on clinical diagnosis and treatment of dry eye

disease (2013) [J]. *Chinese Journal of Ophthalmology*, 2013, 49 (1): 73-75. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0412-4081. 2013. 01. 020.

[9] Dougherty BE, Nichols JJ, Nichols KK. Rasch analysis of the Ocular Surface Disease Index (OSDI) [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52 (12): 8630-8635. DOI: 10. 1167/iovs. 11-8027.

[10] 商书霞, 刘晓耕, 吕飞, 等. 2 型糖尿病增殖期视网膜病变患者血清胆红素、镁离子水平变化及意义 [J]. *山东医药*, 2016, 56 (46): 24-26. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-266X. 2016. 46. 006.

Shang SX, Liu XG, Lyu F, et al. Changes and significance of serum bilirubin and magnesium levels in type 2 diabetic patients with proliferative retinopathy [J]. *Shandong Medicine*, 2016, 56 (46): 24-26. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-266X. 2016. 46. 006.

[11] Messmer EM. The pathophysiology, diagnosis, and treatment of dry eye disease [J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2015, 112 (5): 71-81. DOI: 10. 3238/arztebl. 2015. 0071.

[12] Huang X, Zhang P, Zou X, et al. Two-year incidence and associated factors of dry eye among residents in Shanghai communities with type 2 diabetes mellitus [J]. *Eye Contact Lens*, 2020, 46 (Suppl 1): S42-S49. DOI: 10. 1097/ICL. 0000000000000626.

[13] 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.

[14] Yu T, Han XG, Gao Y, et al. Morphological and cytological changes of meibomian glands in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Int J Ophthalmol*, 2019, 12 (9): 1415-1419. DOI: 10. 18240/ijo. 2019. 09. 07.

[15] 游正铭. 糖化血清蛋白 (GSP) 及糖化血红蛋白 (HbA_{1c}) 在妊娠糖尿病诊断中的价值 [J]. *中国妇幼健康研究*, 2017, 28 (S1): 471-472. DOI: CNKI; SUN; SANE. 0. 2017-S1-515.

You ZM. Glycosylated serum protein (GSP) and glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}) in the diagnosis of gestational diabetes mellitus [J]. *Chinese Maternal and Child Health Study*, 2017, 28 (S1): 471-472. DOI: CNKI; SUN; SANE. 0. 2017-S1-515.

[16] Xia J, Yin C. Glucose variability and coronary artery disease [J]. *Heart Lung Circ*, 2019, 28 (4): 553-559. DOI: 10. 1016/j. hlc. 2018. 10. 019.

[17] Subramanian S, Hirsch IB. Diabetic kidney disease: Is there a role for glycemic variability [J]. *Curr Diab Rep*, 2018, 18 (3): 13. DOI: 10. 1007/s11892-018-0979-3.

[18] Hsieh YT, Hsieh MC. Fasting plasma glucose variability is an independent risk factor for diabetic retinopathy and diabetic macular oedema in type 2 diabetes: An 8-year prospective cohort study [J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2020, 48 (4): 470-476. DOI: 10. 1111/ceo. 13728.

[19] Ceriello A. Glucose variability and diabetic complications: Is it time to treat [J]. *Diabetes Care*, 2020, 43 (6): 1169-1171. DOI: 10. 2337/dci20-0012.

[20] Liu H, Sheng M, Liu Y, et al. Expression of SIRT1 and oxidative stress in diabetic dry eye [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8 (6): 7644-7653.