

## · 综 述 ·

## 泪液葡萄糖检测研究进展

温鑫 综述 张铭志 审校

汕头大学·香港中文大学联合汕头国际眼科中心, 汕头 515041

通信作者: 张铭志, Email: zzm@jsiec.org

**【摘要】** 糖尿病视网膜病变(DR)是糖尿病常见的眼部微血管并发症,是引起工作年龄段人群首位的致盲眼病。在众多因素中,高血糖水平是影响 DR 进展的关键危险因素。因此,血糖监控对于 DR 患者至关重要。目前在临床和家庭中普遍采用血糖仪和连续的血糖监测系统对其血液中葡萄糖水平进行监测,由于这 2 种方式均有创,且检测高频、需要定期校准和更换,因而众多研究者致力于葡萄糖连续且无创检测的研究。研究发现,生物体液中的某些代谢物水平可能与眼部或全身疾病的状态显著相关,可作为无创检测的生物学指标。泪液葡萄糖浓度与血液葡萄糖浓度呈现确定的线性正相关关系,可反映眼部及全身葡萄糖水平的波动情况。加之泪液可通过非侵入性的方法收集获得,因此围绕葡萄糖生物标志物结合生物材料和物理传感器形成了新的研究热点。本文就泪液葡萄糖的来源与转运、泪液葡萄糖与血糖以及 DR 的关系、泪液葡萄糖的无创检测等研究进展进行综述。

**【关键词】** 糖尿病视网膜病变; 血糖; 泪液葡萄糖; 无创; 检测

**基金项目:** 李嘉诚基金会交叉研究项目 (2020LKSFG14B); 广东省基础与应用基础研究基金 (2023A1515220094); 汕头市医疗卫生科技项目 (240511096499246)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20220915-00430

**Research progress of tear glucose detection**

Wen Xin, Zhang Mingzhi

Joint Shantou International Eye Center of Shantou University and The Chinese University of Hong Kong, Shantou 515041, China

Corresponding author: Zhang Mingzhi, Email: zzm@jsiec.org

**【Abstract】** Diabetic retinopathy (DR), a common microvascular ocular complication of diabetes mellitus, is a leading cause of irreversible blindness among the working-age individuals. Among several factors, high blood glucose level is the key risk factor affecting DR progression. Therefore, blood glucose monitoring is important for DR patients. Currently, glucometers and continuous blood glucose monitoring systems are widely used to monitor blood glucose levels in clinical practice and at home. Since these two methods are both invasive, high-frequency detection, and require regular calibration and replacement, many researchers have been dedicated to continuous and noninvasive detection of glucose. It has been found that the levels of some metabolites in biological fluids can be significantly correlated with the state of ocular or systemic diseases, which could be used as biological indicators for noninvasive detection. Due to the positive linear correlation between tear and blood glucose concentrations, tear glucose level could reflect the fluctuations of systemic and ocular glucose levels. Moreover, tears could be collected by noninvasive methods. Therefore, a new research hotspot has been formed around glucose biomarkers combined with biomaterials and physical sensors. This article reviews the origin and transport of tear glucose, the correlation between tear glucose and blood glucose and DR, and the noninvasive monitoring of tear glucose.

**【Key words】** Diabetic retinopathy; Blood glucose; Tear glucose; Noninvasive; Detection

**Fund program:** Li Ka Shing Foundation Cross-Disciplinary Research Grant (2020LKSFG14B); Basic and Applied Basic Research Foundation of Guangdong Province (2023A1515220094); Medical and Health Technology Project of Shantou (240511096499246)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20220915-00430



糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是糖尿病常见的眼部微血管并发症,是引起工作年龄段人群首位的致盲眼病<sup>[1-3]</sup>。纳入 59 项基于人群研究的 meta 分析结果发现,截至 2020 年,DR 在全球糖尿病人群中的患病率约为 22.27%<sup>[4]</sup>。在中国的糖尿病人群中,DR 患病率约为 18.45%,而非增殖性 DR 和增殖性 DR 的患病率分别为 15.06% 和 0.99%<sup>[5]</sup>,位居世界首位。如未得到有效治疗,DR 病情会逐步进展,最终导致严重视力损伤,甚至致盲<sup>[6]</sup>,对社会及家庭造成严重负担。DR 目前已成为严重的公共卫生问题,在众多因素中,高血糖水平仍然是影响 DR 发生和发展的关键危险因素<sup>[7]</sup>。由于血糖升高会加重眼底改变<sup>[8]</sup>,因此血糖水平的良好控制对于防止 DR 进展十分重要。目前在临床和家庭中普遍采用血糖仪和连续的血糖监测系统对其水平进行监测,但这 2 种方式存在有创、检测高频、需定期校准和更换的缺点,因此众多研究者致力于葡萄糖连续且无创检测的研究<sup>[9-10]</sup>。研究发现,生物体液中的某些物质水平可能与疾病状态显著相关<sup>[11-12]</sup>。作为一种新兴的生物体液,泪液在近年来受到了研究者的广泛关注。从组成成分来讲,泪液成分与血液成分较为相似,但受到血-泪液屏障的影响<sup>[13]</sup>,泪液成分相比于血液成分而言较为简单;从收集方法上来讲,相比于血液、房水和玻璃体液,泪液可通过非侵入性方法收集,减轻患者生理上的痛苦。而泪液中的成分,如泪液葡萄糖,因其浓度与血液葡萄糖浓度呈线性正相关,可间接反映体内血糖水平的波动变化<sup>[14-17]</sup>。当血液葡萄糖水平升高后,视网膜内皮血管屏障受到破坏,葡萄糖通过葡萄糖转运体 1 (glucose transporter 1, GLUT1) 进入视网膜,然后通过血浆渗漏作用进入眼表泪液中,使得眼前后节葡萄糖水平存在相关的病理联系<sup>[18-19]</sup>。因此,泪液葡萄糖水平可能会影响 DR 的发生和发展。此外,其他糖代谢终产物与 DR 的发生和发展密切相关<sup>[20-21]</sup>。因此,本文就泪液葡萄糖的来源与转运、泪液葡萄糖与血糖以及 DR 的关系、泪液葡萄糖的无创检测等研究进展进行综述。

## 1 泪液葡萄糖概述

### 1.1 泪液葡萄糖的来源及转运

泪液中葡萄糖的来源仍不清楚,可能是通过 GLUT 进行转运。GLUT 是一类镶嵌在细胞膜上转运葡萄糖的载体蛋白,广泛分布于人体各种组织细胞<sup>[22-23]</sup>。根据转运葡萄糖的方式分为 2 类:(1) 钠依赖的 GLUT 以主动转运的方式逆浓度梯度转运葡萄糖,存在于球结膜和睑结膜的顶端一侧<sup>[24-25]</sup>;(2) GLUT 以易化扩散的方式顺浓度梯度转运葡萄糖<sup>[26]</sup>,存在于角膜顶端上皮,而在结膜和泪腺中缺乏<sup>[27]</sup>。影响泪液葡萄糖浓度的 GLUT 的分布和调节尚未完全确定,关于泪液葡萄糖的来源有以下 2 种猜想:(1) 细胞旁运输机制 对兔角膜和结膜中聚乙二醇低聚物渗透性的研究表明,在结膜和角膜中分别存在直径为 4 nm 和 2 nm 的旁细胞孔<sup>[28-29]</sup>。猜想葡萄糖应该能够通过这些孔隙进入泪液中,但其具体的转运情况未被直接测量。(2) 血浆渗漏 血液和泪液被血泪液屏障分隔开。血泪液屏障由泪腺内的腺泡和导管细胞、结膜上皮和角膜上皮组成,这种

屏障使泪液和血液之间产生了成分上的差异<sup>[13]</sup>。然而,由于血浆渗漏,这 2 种液体之间的某些代谢物有密切的关系,使得血液供应中的成分通过血泪液屏障进入泪液。虽然糖尿病患者泪液葡萄糖浓度明显升高,但其确切机制尚不清楚。我们猜想,糖尿病引起的血管内葡萄糖浓度升高,造成微血管损伤,血泪液屏障被破坏。无论是通过旁细胞运输机制还是血浆渗漏机制,都可能会有更多的葡萄糖进入泪液中。

### 1.2 不同方法收集的泪液葡萄糖浓度

泪液葡萄糖浓度由泪液中葡萄糖本身的含量及泪液中水分的含量决定。Ridley<sup>[30]</sup>在 1931 年首次报道了糖尿病患者 200  $\mu$ l 泪液中葡萄糖浓度为 3.6 mmol/L。不同方法收集的泪液葡萄糖含量也有所不同,收集方法有刺激法和非刺激法,刺激法又分为机械刺激法和化学刺激法。

机械刺激法通常使用滤纸或 Schirmer 试纸来收集泪液,然后对试纸中的葡萄糖进行提取,从而进行检测。Daum 等<sup>[31]</sup>在不同时间点用棉签刺激结膜,用毛细管收集非糖尿病患者的泪液 5  $\mu$ l,检测后发现泪液葡萄糖浓度从刺激前的 0.28 mmol/L 增加到刺激后的 2.5 mmol/L。泪液葡萄糖浓度在 30 min 时持续升高,但在 60 min 时恢复到基线水平。研究表明,使用机械刺激方法获取的泪液葡萄糖浓度最高,因为机械刺激擦伤了结膜,导致葡萄糖从上皮细胞或间质空间直接渗入泪液中<sup>[32-33]</sup>。高葡萄糖水平可能是由于细胞间的液体通过受损的结膜渗出所致。van Haeringen 等<sup>[33]</sup>研究了不同收集方法对泪液中葡萄糖含量的影响,发现用试纸法收集的葡萄糖样本含量高于毛细管法,尤其在血糖值高于 20 mmol/L 的标本中,他们分析这种差异是由于机械性刺激所致,标本基本来源于结膜的反射性泪液,导致葡萄糖从上皮细胞或间质间隙直接漏入泪液,所以大多收集的是细胞外液体而非泪腺液。

化学刺激法通过使用化学催泪剂来诱导泪液分泌。Daum 等<sup>[31]</sup>对非糖尿病受试者的泪液样本进行收集。受试者先处于洋葱蒸汽的环境中 30 s,而后在正常环境中 2 min,分别对其泪液进行收集。结果发现,泪液葡萄糖浓度从 0.3 mmol/L 递减至 0.1 mmol/L。总之,机械刺激法与化学刺激法可能会对结膜产生刺激,因而其葡萄糖可能来源于结膜刺激产生及泪液分泌。

非刺激法泪液收集通常使用毛细玻璃管轻触下睑泪膜半月板。在一项检测非刺激泪液的研究中,12 例非糖尿病受试者 875 份泪液样本的平均泪液葡萄糖浓度为  $(0.420 \pm 0.356)$  mmol/L<sup>[34]</sup>。Lane 等<sup>[17]</sup>采用非刺激性方法收集 73 名正常人群和 48 例糖尿病患者的泪液样本,发现正常人的平均泪液葡萄糖浓度为  $(0.16 \pm 0.03)$  mmol/L,糖尿病患者为  $(0.35 \pm 0.04)$  mmol/L。Baca 等<sup>[16]</sup>用微毛细管收集 25 名受试者泪液,并使用液相色谱方法检测泪液葡萄糖浓度,发现空腹泪液葡萄糖浓度为  $28(7,161)$   $\mu$ mol/L。使用毛细管法收集泪液时,避免了结膜刺激,可认为是最接近生理条件下的泪液状态,测得的泪液葡萄糖水平也最接近于真实值。因此,目前多用非刺激性的方式进行泪液样本的收集。

## 2 泪液葡萄糖与血糖以及 DR 的关系

### 2.1 泪液葡萄糖与血糖的相关性

Lane 等<sup>[17]</sup>用色谱法对泪液葡萄糖水平进行检测,发现在非空腹非糖尿病患者、空腹糖尿病患者、非空腹糖尿病患者中,血糖和泪液葡萄糖浓度均呈线性相关( $R^2 = 0.75, 0.80, 0.88$ )。之后, Baca 等<sup>[16]</sup>对 25 例非糖尿病患者行空腹血糖和泪液葡萄糖检测,发现空腹血糖与泪液葡萄糖水平呈正相关( $r = 0.50$ )。Aihara 等<sup>[35]</sup>利用随机截距模型分析发现,在糖尿病患者中,血浆与泪液葡萄糖浓度之间存在相关性,且这种关联不受糖化血红蛋白和饮食状态的影响,进一步说明泪液葡萄糖检测可能是监测糖尿病患者血糖浓度可靠且无创的替代方法。Chao 等<sup>[15]</sup>研究中除了对 20 名健康成年人的血糖和泪液葡萄糖水平进行检测外,还同时检测了泪液胰岛素浓度,结果发现血糖与泪液葡萄糖水平呈正相关( $r = 0.57$ ),但并未发现血糖与泪液胰岛素水平的相关性。上述研究普遍是基于群体水平,而个体之间两者之间的研究较少,尚未明确,因此,需要更大样本量的研究进一步探讨其相关性。另外,在动物实验中也同样发现了两者之间的相关性。La Belle 等<sup>[36]</sup>在兔实验研究中使用泪液葡萄糖传感器不仅发现血糖与泪液葡萄糖水平的相关性,还发现泪液葡萄糖水平在血糖水平升高后才逐渐升高,其平均滞后时间为 13 min。后来, Kim 等<sup>[37]</sup>在糖尿病小鼠模型中发现血糖和泪液葡萄糖之间也存在相关性( $r = 0.76$ )。Lee 等<sup>[14]</sup>研究表明,犬类中血糖与泪液葡萄糖水平呈现高度相关,其平均相关系数为  $0.86 \pm 0.11$ 。可见,在不同物种中血糖与泪液葡萄糖水平均有相关性,这种相关性可能是因为高糖水平造成视网膜内皮功能受损,血浆渗漏使得部分葡萄糖分子通过血泪液屏障进入泪液中。因此,泪液葡萄糖可作为间接指标反映全身血糖水平的变化,对 DR 的发生和发展具有一定的提示及早期诊断作用。但上述研究的相关性普遍不高,相关程度居于中等,可能与泪液收集方法、刺激泪液的方法、血液污染和泪液葡萄糖浓度的测量方法,以及糖尿病本身的影响有关<sup>[16]</sup>,目前亟待标准化。

### 2.2 泪液葡萄糖与 DR 的关系

近期, Cao 等<sup>[38]</sup>纳入 160 例 2 型糖尿病患者,采用泪液葡萄糖定性试纸条收集泪液,发现泪液葡萄糖阳性组 DR 患病率较高,且泪液葡萄糖水平与 DR 严重程度呈正相关;进一步整合泪液葡萄糖、糖尿病病程和 HbA1c 的模型曲线下面积判别能力较好,可用于判别 DR。总之,泪液葡萄糖水平与 DR 及其严重程度相关,或可作为筛查和监测 DR 便捷且无创的指标。泪液葡萄糖检测未来或可为临床医师的诊疗提供指导,提高糖尿病高危人群中 DR 的早期筛查率,但仍需大样本、多中心、长期随访研究进一步验证该结果。

## 3 泪液葡萄糖的无创检测

### 3.1 体外检测

泪液葡萄糖的体外检测主要依赖液相色谱法,随着技术手段和仪器设备的不断更新,对于泪液葡萄糖浓度检测的准确性也越来越高。Lane 等<sup>[17]</sup>采用定量色谱法,泪液进样量为 5  $\mu\text{l}$ ,

检测得出糖尿病组和非糖尿病组的泪液葡萄糖浓度分别为  $(0.35 \pm 0.04)$  和  $(0.16 \pm 0.03)$  mmol/L。Baca 等<sup>[39]</sup>采用液相色谱-电喷雾质谱联用技术对 25 例空腹糖尿病患者的 1  $\mu\text{l}$  泪液葡萄糖进行检测,发现泪液葡萄糖值波动在 7~161  $\mu\text{mol/L}$ 。Schierbeek 等<sup>[40]</sup>采用高效液相色谱-质谱联用方法,在最小进样量为 20  $\mu\text{l}$  时,测得糖尿病和非糖尿病人群的泪液葡萄糖值分别为  $(0.460 \pm 0.204)$  和  $(0.081 \pm 0.027)$  mmol/L。可以看出,泪液葡萄糖在体外检测多用液相色谱-质谱的方法。虽然这种方法精度较高,能检测出极微量的泪液葡萄糖浓度,但需收集一定量的泪液才能被质谱仪感知探测。并且在检测前还存在泪液收集、保存、送检等诸多步骤,会造成一些不可避免的误差,因此研究者们致力于探索新的方法。

### 3.2 体内检测

在体的泪液葡萄糖检测方式几乎都依赖于角膜接触镜,形成可穿戴式的生物传感器。根据其作用原理,分为电化学型传感器和光学型传感器。电化学型传感器利用葡萄糖氧化酶 (glucose oxidase, GOx) 进行葡萄糖浓度的测定,葡萄糖在 GOx 的催化下与氧气反应生成过氧化氢和 D-葡萄糖酸。目前,电化学型传感器的发展已经历 3 代。第 1 代传感器通过监控氧气消耗和过氧化氢产生电流大小可以间接用于衡量泪液中葡萄糖浓度<sup>[41]</sup>。而基于 GOx 的第 2、3 代传感器的特点是氧化还原的介质直接与 GOx 相互作用或用结构功能修饰的酶来促进与电极间的直接电子交换。Kim 等<sup>[42]</sup>利用石墨烯及石墨烯-纳米金属线复合材料作为电极原料,通过整合 GOx 研发无线的葡萄糖角膜接触镜传感器,通过体内动物实验证实了泪液葡萄糖检测的可行性。该传感器不仅能够实现眼部相关生物标志物的无创、连续检测,还可以通过眼部评估来反映全身状况,在下一代无创的眼科诊断中具有较好的应用前景。Guo 等<sup>[43]</sup>开发了一种集成了光电探测器的超薄 MoS<sub>2</sub> 晶体管的多功能智能角膜接触镜传感器,包括用 GOx 直接监测泪液葡萄糖水平的葡萄糖传感器,以及用于诊断潜在角膜疾病的温度传感器。该多功能角膜接触镜具有较高的检测灵敏度和良好的生物相容性,有望成为下一代糖尿病保健的电子产品。基于 GOx 的葡萄糖传感器除了放置在角膜,还可放置在下眼睑内。例如, Kownacka 等<sup>[44]</sup>研发的由柔性电极线圈组成的 NovioSense 葡萄糖传感器,可放置在患者的下睑内。为了增加佩戴的舒适性,线圈采用生物相容性良好的多糖基水凝胶作为涂层保护,同时固定有 GOx 作为传感元件,对葡萄糖浓度进行无创、定量测量。NovioSense 葡萄糖传感器可以检测亚毫摩尔的葡萄糖水平,并具有较高的抗干扰能力。后期大样本量的研究将使得 NovioSense 传感器成为无创检测葡萄糖的又一选择。作为生物传感器的标准酶,GOx 对葡萄糖有很高的选择性,易于获得,并能承受极端的 pH 值、离子强度和温度,且具有良好的长期耐用性和稳定性<sup>[45]</sup>。因此,这些基于 GOx 反应的葡萄糖传感器具有较高的灵敏度和分辨率,可对葡萄糖快速响应。然而,它们的制造过程复杂,通常涉及专业的多次蚀刻和光刻技术,使得产品批量生产受限。

光学传感器通常将周期性光学微纳结构,如光子晶体整合

表 1 泪液葡萄糖体内无创检测研究进展

| 作者                         | 年份   | 传感器类型 | 材料及原理                                                    | 优点                             | 缺点                           |
|----------------------------|------|-------|----------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| Kim 等 <sup>[42]</sup>      | 2017 | 电化学   | 将 GOx 整合到石墨烯及石墨烯-纳米金属线复合材料,监测葡萄糖浓度                       | 无创、可连续监测、灵敏度高、GOx 选择性好、生物相容性良好 | 制备过程复杂,需要多重蚀刻和精密光刻           |
| Kownacka 等 <sup>[44]</sup> | 2018 | 电化学   | 固定有 GOx 的柔性电极圈作为传感元件,实现葡萄糖水平监测                           |                                |                              |
| Guo 等 <sup>[43]</sup>      | 2021 | 电化学   | 集成光电探测器的超薄 MoS <sub>2</sub> 晶体管的多功能传感器,监测葡萄糖水平           |                                |                              |
| Lin 等 <sup>[47]</sup>      | 2018 | 光学    | 在甲基丙烯酸羟乙基角膜接触镜中添加苯硼酸,并通过智能手机检测水凝胶膜厚度的变化从而监测葡萄糖浓度         | 无创、可连续监测、制备工艺简单,可与智能手机有机结合     | 其他含有顺式二醇结构的物质会影响苯硼酸对葡萄糖特异性识别 |
| Elsherif 等 <sup>[48]</sup> | 2018 | 光学    | 利用纳米印迹光刻技术在制备了含有苯硼酸的聚丙烯酰胺水凝胶光栅薄膜上制备光栅结构,通过光栅衍射强度对葡萄糖浓度表征 |                                |                              |
| Deng 等 <sup>[49]</sup>     | 2022 | 光学    | 2-羟乙基甲基丙烯酸酯水凝胶掺杂罗丹明荧光染料,通过荧光颜色变化实现泪液葡萄糖定量测定              |                                |                              |

注:GOx:葡萄糖氧化酶

于角膜接触镜内,并利用硼酸基团可与糖类分子结合的特性,将硼酸基团内嵌入传感材料中对其微纳结构进行修饰。硼酸基团与糖类分子的顺式二醇结构相结合后,生成硼酸阴离子和氢离子,而后在 Donnan 渗透压的作用下引起材料微纳结构的体积变化。入射光经角膜接触镜上微纳结构调制,反射光或衍射光发生频率漂移(颜色变化)或者空间位置漂移<sup>[46]</sup>。Lin 等<sup>[47]</sup>研发了一种基于苯硼酸的甲基丙烯酸羟乙基角膜接触镜,并通过智能手机检测水凝胶膜厚度的变化来监测泪液葡萄糖水平。Elsherif 等<sup>[48]</sup>利用纳米印迹-光刻技术在含有苯硼酸的聚丙烯酰胺水凝胶光栅薄膜上制备光栅结构,通过光栅衍射强度对葡萄糖浓度进行表征。同样,基于荧光检测的水凝胶传感器也可用于血糖监测。例如,Deng 等<sup>[49]</sup>提出了 2-羟乙基甲基丙烯酸酯水凝胶掺杂罗丹明荧光染料,随着葡萄糖浓度的增加,荧光颜色由粉色变为蓝色,可以通过智能手机上的摄像头分析 RGB 信号,量化葡萄糖浓度为 23 μmol/L~1.0 mmol/L。这些光学葡萄糖传感器可通过无创、连续的方式对葡萄糖浓度进行定量测定,具有较高的灵敏度和较好的糖敏感性。加之其制备工艺较为简单,可与智能手机进行有机结合,真正实现葡萄糖的个性化监测,用于医疗机构和家庭监测中,对糖尿病及其并发症的早期预警和诊断提供有力的分子生物学证据。但基于硼酸的传感器不仅可识别葡萄糖分子,还可识别其他具有二醇结构的物质,如果糖、乳酸等,会对葡萄糖选择性造成一定的干扰。在未来,研究者们将对硼酸分子进行基团优化,制备能够特异识别单糖分子的光学传感器。泪液葡萄糖体内无创检测的方式、原理、优缺点见表 1。

4 小结和展望

综上所述,基于血糖和泪液葡萄糖之间的相关性为泪液葡萄糖的体内无创检测提供了新的途径,为预防和控制全身及眼

部葡萄糖水平波动及 DR 进展提供了新的思路。泪液葡萄糖的体内监测有许多新的研究成果,但其难度依然存在,如基于泪液葡萄糖浓度个体间的差异如何实现传感器的校正;如何克服由于血糖和泪液葡萄糖峰值间存在一定的时间差所带来的不确定性;如何实现传感器的预警功能,尤其是在夜间睡眠状态下;同时也需将患者的视觉质量和生物安全性纳入考量。日后的医疗体系逐渐趋于个性化,因此能否深入研究不同个体之间血糖和泪液葡萄糖的关系,并找出代表不同糖尿病进展阶段的泪液葡萄糖水平,也是需要攻克的难题。因此,要真正实现传感器的临床应用仍需很长一段路途。相信在不久的将来,会有更加智能化、便捷化和精准化的葡萄糖监测方式被研发出来,真正做到诊断治疗一体化,为 DR 患者的诊疗提供又一可能的选择。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

志谢 感谢汕头大学·香港中文大学联合汕头国际眼科中心刘庆平教授对本综述修改过程中给予的指导

参考文献

[1] Klein R, Lee KE, Gangnon RE, et al. The 25-year incidence of visual impairment in type 1 diabetes mellitus the wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy [J]. Ophthalmology, 2010, 117 ( 1 ) : 63-70. DOI:10.1016/j.ophtha.2009.06.051.

[2] Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy [J]. N Engl J Med, 2012, 366 ( 13 ) : 1227-1239. DOI:10.1056/NEJMr1005073.

[3] Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy [J]. Lancet, 2010, 376 ( 9735 ) : 124-136. DOI:10.1016/S0140-6736(09)62124-3.

[4] Teo ZL, Tham YC, Yu M, et al. Global prevalence of diabetic retinopathy and projection of burden through 2045: systematic review and meta-analysis [J]. Ophthalmology, 2021, 128 ( 11 ) : 1580-1591. DOI:10.1016/j.ophtha.2021.04.027.

[5] Song P, Yu J, Chan KY, et al. Prevalence, risk factors and burden of diabetic retinopathy in China: a systematic review and meta-analysis [J/OL]. J Glob Health, 2018, 8 ( 1 ) : 010803 [ 2024 - 06 - 10 ]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29899983/. DOI:10.7189/jogh.08.010803.

[6] Wong TY, Cheung CM, Larsen M, et al. Diabetic retinopathy [J/OL]. Nat Rev Dis Primers, 2016, 2 : 16012 [ 2024 - 06 - 10 ]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27159554/. DOI:10.1038/nrdp.2016.12.

- [7] Lin KY, Hsieh WH, Lin YB, et al. Update in the epidemiology, risk factors, screening, and treatment of diabetic retinopathy [J]. *J Diabetes Investig*, 2021, 12(8): 1322–1325. DOI: 10.1111/jdi.13480.
- [8] Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL, et al. Does severe hypoglycaemia influence microvascular complications in type 1 diabetes? An analysis of the Diabetes Control and Complications Trial database [J]. *Diabet Med*, 2012, 29(9): 1195–1198. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2012.03612.x.
- [9] Lee H, Hong YJ, Baik S, et al. Enzyme-based glucose sensor; from invasive to wearable device [J/OL]. *Adv Healthc Mater*, 2018, 7(8): e1701150 [2024-06-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29334198/>. DOI: 10.1002/adhm.201701150.
- [10] Tang L, Chang SJ, Chen CJ, et al. Non-invasive blood glucose monitoring technology: a review [J/OL]. *Sensors (Basel)*, 2020, 20(23): 6925 [2024-06-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33291519/>. DOI: 10.3390/s20236925.
- [11] Ting DS, Tan KA, Phua V, et al. Biomarkers of diabetic retinopathy [J/OL]. *Curr Diab Rep*, 2016, 16(12): 125 [2024-06-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27778251/>. DOI: 10.1007/s11892-016-0812-9.
- [12] Youngblood H, Robinson R, Sharma A, et al. Proteomic biomarkers of retinal inflammation in diabetic retinopathy [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(19): 4755 [2024-06-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31557880/>. DOI: 10.3390/ijms20194755.
- [13] van Delft JL, Meijer F, van Best JA, et al. Permeability of blood-tear barrier to fluorescein and albumin after application of platelet-activating factor to the eye of the guinea pig [J]. *Mediators Inflamm*, 1997, 6(5-6): 381–383. DOI: 10.1080/09629359791532.
- [14] Lee E, Kang S, Shim J, et al. Quantification of tear glucose levels and their correlation with blood glucose levels in dogs [J]. *Vet Med Sci*, 2022, 8(4): 1816–1824. DOI: 10.1002/vms3.788.
- [15] Chao C, Lema C, Redfern R, et al. Changes in tear glucose and insulin concentrations following an oral glucose tolerance test [J]. *Clin Exp Optom*, 2023, 106(7): 752–758. DOI: 10.1080/08164622.2022.2111204.
- [16] Baca JT, Finegold DN, Asher SA. Tear glucose analysis for the noninvasive detection and monitoring of diabetes mellitus [J]. *Ocul Surf*, 2007, 5(4): 280–293. DOI: 10.1016/s1542-0124(12)70094-0.
- [17] Lane JD, Krumholz DM, Sack RA, et al. Tear glucose dynamics in diabetes mellitus [J]. *Curr Eye Res*, 2006, 31(11): 895–901. DOI: 10.1080/02713680600976552.
- [18] Kumagai AK. Glucose transport in brain and retina; implications in the management and complications of diabetes [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 1999, 15(4): 261–273. DOI: 10.1002/(sici)1520-7560(199907/08)15:4<261::aid-dmrr43>3.0.co;2-z.
- [19] Farandos NM, Yetisen AK, Monteiro MJ, et al. Contact lens sensors in ocular diagnostics [J]. *Adv Healthc Mater*, 2015, 4(6): 792–810. DOI: 10.1002/adhm.201400504.
- [20] Barrière DA, Noll C, Roussy G, et al. Combination of high-fat/high-fructose diet and low-dose streptozotocin to model long-term type-2 diabetes complications [J/OL]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 424 [2024-06-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29323186/>. DOI: 10.1038/s41598-017-18896-5.
- [21] Mieno H, Marunaka Y, Inaba T, et al. pH balance and lactic acid increase in the vitreous body of diabetes mellitus patients [J/OL]. *Exp Eye Res*, 2019, 188: 107789 [2024-06-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31491425/>. DOI: 10.1016/j.exer.2019.107789.
- [22] Pragallapati S, Manyam R. Glucose transporter 1 in health and disease [J]. *J Oral Maxillofac Pathol*, 2019, 23(3): 443–449. DOI: 10.4103/jomfp.JOMFP\_22\_18.
- [23] Mueckler M, Thorens B. The SLC2 (GLUT) family of membrane transporters [J]. *Mol Aspects Med*, 2013, 34(2-3): 121–138. DOI: 10.1016/j.mam.2012.07.001.
- [24] Turner HC, Alvarez LJ, Bildin VN, et al. Immunolocalization of Na-K-ATPase, Na-K-Cl and Na-glucose cotransporters in the conjunctival epithelium [J]. *Curr Eye Res*, 2000, 21(5): 843–850. DOI: 10.1076/ceyr.21.5.843.5532.
- [25] Hosoya K, Lee VH, Kim KJ. Roles of the conjunctiva in ocular drug delivery: a review of conjunctival transport mechanisms and their regulation [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2005, 60(2): 227–240. DOI: 10.1016/j.ejpb.2004.12.007.
- [26] Cao S, Chen Y, Ren Y, et al. GLUT1 biological function and inhibition: research advances [J]. *Future Med Chem*, 2021, 13(14): 1227–1243. DOI: 10.4155/fmc-2021-0071.
- [27] Kumagai AK, Glasgow BJ, Pardridge WM. GLUT1 glucose transporter expression in the diabetic and nondiabetic human eye [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1994, 35(6): 2887–2894.
- [28] Zhu H, Chauhan A. Tear dynamics model [J]. *Curr Eye Res*, 2007, 32(3): 177–197. DOI: 10.1080/02713680601186706.
- [29] Hämäläinen KM, Kananen K, Auriola S, et al. Characterization of paracellular and aqueous penetration routes in cornea, conjunctiva, and sclera [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1997, 38(3): 627–634.
- [30] Ridley F. The intra-ocular pressure and drainage of the aqueous humour [J]. *Br J Ophthalmol*, 1931, 15(2): 102–108. DOI: 10.1136/bjo.15.2.102.
- [31] Daum KM, Hill RM. Human tears: glucose instabilities [J]. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 1984, 62(3): 472–478. DOI: 10.1111/j.1755-3768.1984.tb08427.x.
- [32] Van Haeringen NJ. Clinical biochemistry of tears [J]. *Surv Ophthalmol*, 1981, 26(2): 84–96. DOI: 10.1016/0039-6257(81)90145-4.
- [33] van Haeringen NJ, Glasius E. Collection method dependent concentrations of some metabolites in human tear fluid, with special reference to glucose in hyperglycaemic conditions [J]. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*, 1977, 202(1): 1–7. DOI: 10.1007/BF00496763.
- [34] Daum KM, Hill RM. Human tear glucose [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1982, 22(4): 509–514.
- [35] Aihara M, Kubota N, Minami T, et al. Association between tear and blood glucose concentrations: random intercept model adjusted with confounders in tear samples negative for occult blood [J]. *J Diabetes Investig*, 2021, 12(2): 266–276. DOI: 10.1111/jdi.13344.
- [36] La Belle JT, Adams A, Lin CE, et al. Self-monitoring of tear glucose; the development of a tear based glucose sensor as an alternative to self-monitoring of blood glucose [J]. *Chem Commun (Camb)*, 2016, 52(59): 9197–9204. DOI: 10.1039/c6cc03609k.
- [37] Kim S, Jeon HJ, Park S, et al. Tear glucose measurement by reflectance spectrum of a nanoparticle embedded contact lens [J/OL]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 8254 [2024-06-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32427894/>. DOI: 10.1038/s41598-020-65103-z.
- [38] Cao N, Feng L, Xu W, et al. Tear glucose is associated with the presence and severity of diabetic retinopathy [J/OL]. *Int J Retina Vitreous*, 2025, 11(1): 13 [2025-03-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39915852/>. DOI: 10.1186/s40942-025-00636-x.
- [39] Baca JT, Taormina CR, Feingold E, et al. Mass spectral determination of fasting tear glucose concentrations in nondiabetic volunteers [J]. *Clin Chem*, 2007, 53(7): 1370–1372. DOI: 10.1373/clinchem.2006.078543.
- [40] Schierbeek H, Moerdijk-Poortvliet TC, van den Akker CH, et al. Analysis of [<sup>13</sup>C<sub>6</sub>] glucose in human plasma using liquid chromatography/isotope ratio mass spectrometry compared with two other mass spectrometry techniques [J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2009, 23(23): 3824–3830. DOI: 10.1002/rem.4293.
- [41] Wu Q, Wang L, Yu H, et al. Organization of glucose-responsive systems and their properties [J]. *Chem Rev*, 2011, 111(12): 7855–7875. DOI: 10.1021/cr200027j.
- [42] Kim J, Kim M, Lee MS, et al. Wearable smart sensor systems integrated on soft contact lenses for wireless ocular diagnostics [J/OL]. *Nat Commun*, 2017, 8: 14997 [2024-06-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28447604/>. DOI: 10.1038/ncomms14997.
- [43] Guo S, Wu K, Li C, et al. Integrated contact lens sensor system based on multifunctional ultrathin MoS<sub>2</sub> transistors [J]. *Matter*, 2021, 4(3): 969–985. DOI: 10.1016/j.matt.2020.12.002.
- [44] Kownacka AE, Vegelyte D, Joosse M, et al. Clinical evidence for use of a noninvasive biosensor for tear glucose as an alternative to painful finger-prick for diabetes management utilizing a biopolymer coating [J]. *Biomacromolecules*, 2018, 19(11): 4504–4511. DOI: 10.1021/acs.biomac.8b01429.
- [45] Bankar SB, Bule MV, Singhal RS, et al. Glucose oxidase—an overview [J]. *Biotechnol Adv*, 2009, 27(4): 489–501. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2009.04.003.
- [46] Anzai JJ. Recent progress in electrochemical biosensors based on phenylboronic acid and derivatives [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2016, 67: 737–746. DOI: 10.1016/j.msec.2016.05.079.
- [47] Lin YR, Hung CC, Chiu HY, et al. Noninvasive glucose monitoring with a contact lens and smartphone [J/OL]. *Sensors (Basel)*, 2018, 18(10): 3208 [2024-06-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30249021/>. DOI: 10.3390/s18103208.
- [48] Elsherif M, Hassan MU, Yetisen AK, et al. Wearable contact lens biosensors for continuous glucose monitoring using smartphones [J]. *ACS Nano*, 2018, 12(6): 5452–5462. DOI: 10.1021/acsnano.8b00829.
- [49] Deng M, Song G, Zhong K, et al. Wearable fluorescent contact lenses for monitoring glucose via a smartphone [J/OL]. *Sensor Actuat B-Chem*, 2022, 352: 131067 [2024-06-13]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S092540052101635X>. DOI: 10.1016/j.snb.2021.131067.

(收稿日期: 2024-06-20 修回日期: 2025-03-03)

(本文编辑: 刘艳 施晓萌)

