

糖尿病与眼表螨虫感染的相关研究进展

黄 畅¹ 李振豪¹ 李思琪¹ 符 敏¹ 李海量³ 易果果^{2*}

1. 南方医科大学珠江医院, 广东 510282

2. 中山大学附属第六医院, 广东 510655

3. 广东省第二人民医院, 广东 510515

摘 要: 眼表螨虫感染是一种常见的眼部寄生虫疾病, 眼表螨虫感染患者常有眼干, 眼烧灼感、异物感、畏光及倒睫等临床症状, 严重危害患者身心健康和生活质量。据研究发现, 糖尿病患者眼表螨虫感染率较正常人高, 而随着糖尿病发病率的逐年升高, 使得眼表螨虫感染也随之升高, 使其成为危害糖尿病患者眼部正常功能的疾病之一。目前由糖尿病眼表螨虫感染的机制尚不明确, 治疗方法单一匮乏、尚无统一标准, 对患者的预后亦缺乏临床数据。本文就糖尿病和眼表螨虫感染近年来的研究进行总结和分析, 以期临床诊治和进一步机制探讨提供参考。

关键词: 蠕形螨; 眼表微环境; 眼表疾病; 糖尿病

Research Progress of Diabetes Mellitus and Ocular Surface Mite Infection

Chang Huang¹, Zhen-Hao Li¹, Si-Qi Li¹, Min Fu¹, Hai-Liang Li³, Guo-Guo Yi^{2*}

1. Zhujiang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510282, Guangdong, China

2. The Sixth Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510655, Guangdong, China

3. Guangdong Second Provincial Central Hospital, Guangzhou 510515, Guangdong, China

Abstract: Ocular surface mite infection is a common ocular parasitic disease. Patients with ocular surface mite infection often have dry eyes, burning sensation, foreign body sensation, photophobia, trichiasis and other clinical symptoms, which seriously endanger the physical and mental health and quality of life of patients. According to the study, the incidence rate of ocular surface mites in diabetic patients is higher than that in normal persons. With the increasing incidence of diabetes, the infection of eye mites is also increasing, making it one of the diseases that harm the normal eye function of diabetics. At present, the mechanism of diabetic ocular surface mite infection is not clear, the treatment method is single and lack, there is no unified standard, and the prognosis of patients is also lack of clinical data. The paper summarized and analyzed the research of diabetes mellitus and ocular surface mite infection in recent years, in order to provide reference for clinical diagnosis and treatment and further mechanism discussion.

Keywords: Demodex; ocular surface microenvironment; ocular surface diseases; diabetes

一、前言

眼表螨虫感染是一种常见的眼部寄生虫疾病, 患者常有眼干、眼烧灼感、异物感、畏光及倒睫等临床症状, 严重危害患者身心健康和生活质量, 患者和广大医疗工作者对此的关注也有所增加。但目前, 眼表螨虫感染的诊断标准尚未明确, 致病机理尚未阐明, 治疗方法单一匮乏, 不利于眼表螨虫感染患者的治疗和康复。

已有研究发现糖尿病患者眼表螨虫感染率远高于正常人群^[1]。近几年来, 根据2013年我国慢性病及其危险因素检测显示, 我国成人糖尿病患病率显著增加, 其中18岁以上人群糖尿病患病率为10.4%。糖尿病已经成为严重威胁我国公民健康的慢性疾病之一^[2]。随着我国糖尿病患者的增多, 与之相关的眼表螨虫感染率也将随之增高, 这不仅进一步

*通讯作者: 易果果, 1986年7月, 女, 汉族, 湖南怀化人, 就职于中山大学附属第六医院, 眼科医师, 博士研究生。研究方向: 眼表疾病及糖尿病相关眼病。

增加治疗眼表蠕虫感染的困难,而且将会进一步威胁糖尿病患者的眼部健康。

由于目前对糖尿病眼表蠕虫感染的相关研究较少,其中的机制尚不明确。本文就糖尿病和眼表蠕虫感染近年来的研究进行总结和分析,以期为临床诊治和进一步机制探讨提供参考。

二、眼表蠕虫感染的概述

(一) 蠕形螨及其眼部感染

蠕形螨是微小的永久性的寄生螨^[3],其中有两种蠕形螨可寄生于人体和哺乳动物的皮脂腺和毛囊内,分别为毛囊蠕形螨和皮脂蠕形螨^[4-5]。在眼部,皮脂蠕形螨单个寄居在皮脂腺和睑板腺,通常引起后睑缘炎^[6];毛囊蠕形螨通常成簇积聚在睫毛的根部和毛囊中,引起前睑缘炎。

近年研究发现眼部蠕形螨的感染与数种常见的眼表疾病相关,譬如成人的睑缘炎、睑板腺炎^[7-8]、过敏性结膜炎^[9]。患有眼蠕形螨病的患者通常会抱怨眼睛干涩,眼睛灼热,异物感,畏光,分泌增加,可能伴有反复的睫毛脱落,严重的病例可能会累及角膜而导致视力模糊和视力下降^[10]。蠕形螨病感染可发生在所有年龄段的人群中,并且起病通常相对较慢,男女性别比例相同,该病多为双眼。

(二) 眼表蠕虫的诊断

1. 病史和症状

患者有异物感、睫毛脱落、发红、瘙痒等眼部症状,双眼均为慢性或亚急性病程,可能有过去或现在的眼睑腺囊肿病史。

2. 体征

眼睑缘毛细血管扩张、睑板腺口瘀滞、充血、水肿、睫毛根袖状蜡样分泌物有诊断价值。

3. 睫毛下取样

每个眼睑各取2根睫毛(注意:根部有脂肪样的袖状分泌物的睫毛),把取下的睫毛放置于玻璃载片中央,盖上玻璃载片并用普通光学显微镜进行观察。为进一步统计蠕形螨的数量和种类,加入100%乙醇20 min或用荧光素染色观察。

4. 活体共聚焦激光扫描显微

用共聚焦显微镜扫描眼睑缘,观察蠕形螨和皮脂蠕形螨的图像,并对相应毛囊进行活螨计数。

5. 排除其他感染

如细菌、病毒和真菌感染,特别是与角膜炎有关的细菌性感染。

6. 皮肤蠕形螨应检查患者的面部皮肤改变,特别是痤疮和酒渣鼻

根据1+2+4标准,睫毛中发现蠕形螨,但数量小于3。如果数量仍然不符合标准,可以用激光共聚焦显微镜诊断为疑似蠕形螨睑缘炎。对于除睫毛根部有或无脂溶性袖液分泌的蠕形螨睫毛阳性外,无其他症状和体征者,可诊断为带菌者。蠕形螨色素球菌感染合并皮肤损伤可诊断为蠕形螨色素球菌感染。

(三) 眼表蠕虫感染的治疗

目前,临床治疗眼表蠕虫感染的治疗方法单一。2%的氯化汞可以用于缓解眼表蠕虫,但有报道指出部分患者应用后发生毒性作用^[11]。目前最常用的药物为茶树精油,其效果良好,用药后在4周可以根除蠕虫^[12],但局部使用低浓度茶树精油时易出现接触性皮炎^[13]。另外,妥布霉素地塞米松眼膏制剂对眼表蠕虫也有较好的治疗效果^[14],Junk等用眼睑洗涤液结合外用2%甲硝唑凝胶擦洗1个月后,慢性睑蠕形结膜炎缓解,眼表蠕虫数量减少一半。口服伊维菌素也可以治疗和缓解眼表蠕虫感染^[15],而且伊维菌素和灭滴灵联合应用能使治疗效果更明显^[16]。我国干眼专家大多推荐使用茶树精油眼贴来治疗眼表蠕虫感染,但是其仍存在费用高、治疗周期较长、使用不便等缺点。目前国内外均无眼表蠕虫感染复发及预后的相关临床数据。

三、糖尿病与眼表蠕虫感染的临床研究

糖尿病是一组由多种原因引起的慢性高血糖拥有属性代谢性疾病。是由于胰岛素分泌和(或)作用不足而引起的常见病和多发病^[17]。近年来,中国成人糖尿病患病率显著上升。2010年,中国疾病预防控制中心(cdc)和中华医学会内分泌学会对中国18岁以上人群糖尿病患病率进行了调查,结果显示18岁以上人群糖尿病患病率为9.7%。根据全国慢性病及其危险因素监测,2013年,18岁及以上人口中的糖尿病患病率为10.4%。

随着糖尿病患病率的逐年升高,与糖尿病相关的眼部疾病患病率也呈逐年升高趋势。据有关研究显示,在糖尿

病患者中,眼表蠕虫的感染率远比正常人高。早在1990年,Clifford CW等人报道,相对于正常人,糖尿病患者感染眼表蠕虫的概率增加^[18]。而在2017年,Zeynep Tas Cengiz等人对眼表蠕虫感染的潜在致病因素进行分析,发现在糖尿病患者中,眼表蠕虫感染率较健康正常人高^[19]。糖尿病患者血糖控制不良也会导致眼表蠕虫感染概率增加。在Cumali等人的研究中,糖尿病患者中血糖控制不良($HbA1c > 7\%$)的人群较血糖控制良好的患者($HbA1c \leq 7\%$)相比,血糖控制不良的人群感染眼表蠕虫的感染率更高。这表明,血糖控制不良会导致糖尿病患者对蠕虫的易感性增加。研究中还指出,如果糖尿病患者的血糖水平越高,眼表蠕虫感染的概率越大^[20],提示眼表蠕虫的感染可能与糖尿病患者中血糖浓度相关。合并眼部疾病的糖尿病患者会进一步加大眼表蠕虫感染的概率。在2011年的一项84个样本的研究中(42名正常人,42名糖尿病合并视网膜病变患者),糖尿病合并视网膜病变患者组检测出眼表蠕虫的概率较对照组更大^[21]。

以上研究说明了糖尿病患者对眼表蠕虫有更大的易感性,更容易引起眼表蠕虫的感染,这不仅进一步加大了治疗眼表蠕虫感染的难度,而且会进一步对糖尿病患者的身心健康造成威胁。

眼部并发症是糖尿病的常见并发症之一,由此所导致的眼表蠕虫感染增加将进一步威胁该类患者的眼部健康和眼部正常功能,危害患者的身心健康。目前,大量关于糖尿病和眼表蠕虫感染的横断面研究中指出糖尿病会增大眼表蠕虫的感染率^[22]。但是,关于糖尿病合并眼表蠕虫的前瞻性的研究仍然存在不足,对于糖尿病合并眼表蠕虫感染的临床诊断、临床治疗、致病机理和患者预后等方面的研究不充分,尚需要更多的前瞻性临床研究对二者之间的因果关系提供循证学依据,以期对糖尿病合并眼表蠕虫感染的预防和临床治疗提供参考。

四、糖尿病引起眼表蠕虫感染增加的致病因素

(一) 机体免疫力下降

有相关的研究指出,在患有慢性肾衰^[23]、HIV、正在进行血液透析^[24]、癌症化疗的患者^[25],蠕虫的感染率上升。这些疾病或治疗都会不同程度地导致机体不同程度的免疫力下降。而在糖尿病患者中,大量的研究表明糖尿病患者的机体免疫力会由于各种原因而导致不同程度的下降,如中性粒细胞趋化作用下降^[26];肥大细胞功能下降^[27];白细胞和内皮细胞的相互作用下降^[28];淋巴结清除病原体的能力下降^[29];细胞因子释放下降,如肿瘤坏死因子,白细胞介素和前列腺素^[30]。

这些细胞或者细胞因子生理功能紊乱会致使机体的免疫功能下降,使得对眼表蠕虫的易感性增加。在正常健康人中,由于机体有强大的免疫力。当蠕虫在过度增殖时,会引起机体的一系列免疫反应,抑制蠕虫的增殖,抵御蠕虫对眼表的损害。而在机体免疫力下降,免疫功能低下时,不能及时有效地抵御眼表蠕虫的感染而引起一系列相关的炎症反应的产生。因此,机体免疫力下降可能是糖尿病患者眼表蠕虫感染率增加的重要原因。

(二) 眼表菌群的变化

在正常人的眼表中,存在着正常的眼表菌群,组成了眼表稳定的微生物群落,参与调节眼表正常的微环境。Y.Huang等人利用16s-rDNA基因序列测定,检测出结膜微生物群落的核心微生物群由棒状杆菌、假单胞菌、葡萄球菌、不动杆菌、链球菌、微球菌、厌氧菌、纤毛虫、西门氏菌和微球菌组成^[31]。而在糖尿病患者中,由于生理状态的变化,如血糖升高,免疫力下降,微血管变化等原因,导致眼表正常菌群发生改变。在糖尿病患者中,表皮葡萄球菌^[32]和金黄色葡萄球菌数量均较正常人高,革兰阴性球菌,大肠杆菌和肺炎克雷伯菌数量亦较正常人有所增高^[33]。糖尿病患者眼表正常菌群改变,导致眼表微生态发生了紊乱。

在正常机体中,眼表蠕虫普遍存在于人的头面部^[34]。蠕虫作为眼表微环境中的一员,可以调节眼表细菌的活动,参与维持眼表微生态的平衡。相关研究指出,在抗蠕虫治疗后眼部的症状反而更加加重,而后采用联合抗菌治疗才使得病情有所缓解,这说明了蠕虫和眼表菌群之间存在着平衡状态^[35]。在R.Wolf等人的研究中指出蠕虫虫体的表面可以携带大量的细菌,如链球菌和葡萄球菌。蠕虫增殖增加使眼表的正常菌群发生改变,从而引起了眼表微环境发生变化^[36]。由于表皮葡萄球菌和金黄色葡萄球菌在糖尿病患者眼表中数量的增加,可能因此导致眼表蠕虫表面携带的细菌数量也相应的增加,从而增加了细菌引起眼表致病的概率,增加了眼表的炎症发生。

(三) 毛囊和皮脂腺的变化

糖尿病患者血液内的高糖环境会使全身血管的内皮细胞发生损害,导致全身血管发生不同程度的病变,特别是全身的小动脉容易发生病变^[37]。正常的组织和器官中的细胞中氧气和营养物质的供给是由相应的动脉完成的,而由于糖尿

病患者的血管发生病变,供给的组织和器官会发生不同程度的损害,最终造成糖尿病并发症^[38]。毛囊分为终端毛囊,毛囊皮脂腺,和毫毛毛囊^[39-40],而位于眼表的大多为终端毛囊和毛囊皮脂腺。毛囊是机体中活跃的器官,需要特殊的微环境,例如充足的氧气和营养,其在糖尿病进程中发生容易损害,从而导致毛发稀少,脆弱和生长缓慢等表现^[41-42]。毛囊在毛发脱落后并不会立刻长出毛发,会保持一段时间的空虚,此时微生物容易入侵毛囊^[43-44],造成毛囊的感染。同时,在糖尿病中,会引起毛囊囊性扩张和脂质合成的改变^[45],螨虫感染时会导致皮脂腺的分泌紊乱,引起皮脂分泌增加^[46]。因为螨虫习性以皮脂为食,皮脂的增加会使螨虫的增殖加快^[47]。在糖尿病患者中,可能是由于毛囊的损害,毛囊皮脂腺生理状态的改变,脂质合成的增加,毛发脱落而导致的毛囊空虚等因素的存在,使得在糖尿病患者中眼表螨虫的感染增加。

目前,对于糖尿病眼表螨虫感染增加的机制尚未明确,还需要对二者之间的联系做进一步的研究,以期阐明二者之间的联系。

五、总结与展望

随着糖尿病患者的日益增加,糖尿病患者的眼表疾病的发病率也逐年升高,防治糖尿病患者眼表螨虫感染,改善眼表螨虫感染的症状,有效治疗眼表螨虫感染,以此提高糖尿病患者的生活质量显得尤为重要。目前,由于对于眼表螨虫感染的诊断标准尚未明确,治疗手段过于单一匮乏,仍需广大医疗工作者对眼表螨虫感染做进一步的临床和基础研究,以制定明确的诊断标准为患者的治疗提供帮助。由于糖尿病引起的眼表螨虫感染率增加的致病机制尚不明确,患者的治疗措施和预后仍不清楚,尚需要更多的前瞻性临床研究对二者之间的因果关系提供循证学依据和更多的基础研究对两者的病理生理学关联做进一步的阐述,以期为临床治疗提供参考。

参考文献:

- [1] Yamashita, L.S., et al., Demodex folliculorum on the eyelash follicle of diabetic patients. *Arq Bras Oftalmol*, 2011, 74(6): p.422-4.
- [2] Arli, C., et al., The Incidence of Demodex folliculorum in the Combination of Allergic Rhinitis and Diabetes Mellitus. *Iran J Parasitol*, 2019, 14(3): p.459-464.
- [3] Ferrer L, Ravera I, Silbermayr K. Immunology and pathogenesis of canine demodicosis [J]. *Veterinary Dermatology*, 2014, 25(5): 427-465.
- [4] Rufli T, Mumcuoglu Y. The hair follicle mites Demodex folliculorum and Demodex brevis: biology and medical importance. A review [J]. *Dermatology*, 1981, 162(1): 1-11.
- [5] Nicholls S G, Oakley C L, Tan A, et al. Demodex species in human ocular disease: new clinicopathological aspects [J]. *Int Ophthalmol*, 2017, 37(1): 303-312.
- [6] Elston C A, Elston D M. Demodex mites [J]. *Clinics in Dermatology*, 2014, 32(6): 739-743.
- [7] Bhandari V, Reddy J K. Blepharitis: always remember demodex. [J]. *Middle East African Journal of Ophthalmology*, 2014, 21(4): 317.
- [8] 高莹莹, 许锻炼, 黄丽娟, 王蓉. 睑缘鳞屑与眼睑蠕形螨寄居关系的临床分析 [J]. *中华眼科杂志*, 2009, 45(9): 834-835.
- [9] Kim J T, Lee S H, Chun Y S, et al. Tear cytokines and chemokines in patients with Demodex blepharitis [J]. *Cytokine*, 2011, 53(1): 94-99.
- [10] Keskin, K.R., et al., Increased density of Demodex folliculorum mites in pregnancies with gestational diabetes. *Med Princ Pract*, 2014, 23(4): p.369-72.
- [11] Randon M, Liang H, El H M, et al. In vivo confocal microscopy as a novel and reliable tool for the diagnosis of Demodex eyelid infestation. [J]. *Br J Ophthalmol*, 2015, 99(3): 336-341.
- [12] 梁凌毅, 李晶, 刘艳. 对蠕形螨致睑缘炎诊断中问题的思考 [J]. *中华眼科杂志*, 2017, 53(9).
- [13] Rodríguez A E, Ferrer C, Alió J L. [Chronic blepharitis and Demodex] [J]. *Archivos De La Sociedad Espanola De Oftalmologia*, 2005, 80(11): 635.
- [14] Gao Y Y, Pascuale M A D, Li W, et al. In vitro and in vivo killing of ocular Demodex by tea tree oil. [J]. *British Journal of Ophthalmology*, 2005, 89(89): 1468-1473.

- [15]Halcón L,Milkus K.Staphylococcus aureus and wounds:a review of tea tree oil as a promising antimicrobial.[J]. American Journal of Infection Control, 2004,32(7):402-408.
- [16]柯兰,杨燕宁,黄林英,王宇静,汪波,李经纬.妥布霉素地塞米松眼膏联合茶树油治疗蠕形螨性睑缘炎的观察[J].中华眼视光学与视觉科学杂志, 2017,19(3):176-181.
- [17]Gökçe,C.,et al.,The effect of blood glucose regulation on the presence of opportunistic Demodex folliculorum mites in patients with type 2 diabetes mellitus.J Int Med Res,2013.41(5):p.1752-8.
- [18]Salem D A,Elshazly A,Nabih N,et al.Evaluation of the efficacy of oral ivermectin in comparison with ivermectin-metronidazole combined therapy in the treatment of ocular and skin lesions of Demodex folliculorum.[J].International Journal of Infectious Diseases Ijid Official Publication of the International Society for Infectious Diseases, 2013,17(5):e343.
- [19]Xu Y,Wang L,He J,et al.Prevalence and Control of Diabetes in Chinese Adults[J].Journal of the American Medical Association, 2013,310(9):948-959.
- [20]Xu Y,Wang L,He J,et al.Prevalence and control of diabetes in Chinese adults.[J].Jama the Journal of the American Medical Association, 2013,310(9):948-959.
- [21]Clifford C W,Fulk G W.Association of Diabetes,Lash Loss,and Staphylococcus aureus with Infestation of Eyelids by Demodex folliculorum(Acari:Demodicidae)[J].Journal of Medical Entomology, 1990,27(4):467-470.
- [22]Ünal,E.,A.U.Güvendi and A.Arduç,Hidradenitis Suppurativa,Metabolic Syndrome,and Demodex spp.Infestation. Turkiye Parazitoloj Derg, 2018.42(2):p.171-174.
- [23]Gökçe C,Aycan-KayaÖ,Yula E,et al.The effect of blood glucose regulation on the presence of opportunistic Demodex folliculorum mites in patients with type 2 diabetes mellitus[J].J Int Med Res., 2013,41(5):1752-1758.
- [24]Yamashita L S,Cariello A J,Geha N M,et al.Demodex folliculorum on the eyelash follicle of diabetic patients[J]. Arquivos Brasileiros De Oftalmologia, 2011,74(6):422-424.
- [25]Cengiz Z T,Ozkol H U,Beyhan Y E,et al.Evaluation of some chronic diseases in etiopathogenesis of demodicosis[J]. Dermatologica Sinica, 2017.
- [26]Yagdiran D O,Aytemkin S.Comparison of Demodex folliculorum density in haemodialysis patients with a control group.[J]. Journal of the European Academy of Dermatology&Venereology Jeadv, 2007,21(4):480.
- [27]Nara T,Katoh N,Inoue K,et al.Eosinophilic folliculitis with a Demodex folliculorum infestation successfully treated with ivermectin in a man infected with human immunodeficiency virus[J].Clinical&Experimental Dermatology, 2009,34(8):e981-e983.
- [28]Chang H N.[Chemotaxis of blood monocytes and polymorphonuclear leukocytes from patients with diabetes mellitus][J]. Zhonghua Minguo wei sheng wu xue za zhi=Chinese journal of microbiology, 1979,12(4):136-139.
- [29]Bagdade J D,Nielson K L,Bulger R J.Reversible abnormalities in phagocytic function in poorly controlled diabetic patients.[J].American Journal of the Medical Sciences, 1972,263(6):451-456.
- [30]Sannomiya P,Oliveira M A,Fortes Z B.Aminoguanidine and the prevention of leukocyte dysfunction in diabetes mellitus:a direct vital microscopic study[J].British Journal of Pharmacology, 1997,122(5):894-898.
- [31]Moriguchi P,Sannomiya P,Lara P F,et al.Lymphatic system changes in diabetes mellitus:role of insulin and hyperglycemia[J].Diabetes/metabolism Research&Reviews, 2005,21(2):150-157.
- [32]Alba-Loureiro T C,Martins E F,Landgraf R G,et al.Role of insulin on PGE 2 generation during LPS-induced lung inflammation in rats[J].Life Sciences, 2006,78(6):578-585.
- [33]Huang Y,Yang B,Li W.Defining the normal"core microbiome"of conjunctival microbial communities[J].Clinical Microbiology&Infection the Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology&Infectious Diseases, 2016,22(7):643-647.
- [34]Martins E N,Alvarenga L S,Höflinglima A L,et al.Aerobic bacterial conjunctival flora in diabetic patients.[J].Cornea, 2004,23(2):136-142.

- [35] Fernández-Rubio M E, Rebolledo-Lara L, Martínez-García M, et al. The conjunctival bacterial pattern of diabetics undergoing cataract surgery[J]. *Eye*, 2010, 24(5):825.
- [36] Thoemmes M S, Fergus D J, Urban J, et al. Ubiquity and diversity of human-associated *Demodex* mites[J]. *Plos One*, 2014, 9(8):e106265.
- [37] Nicholls S G, Oakley C L, Tan A, et al. *Demodex* species in human ocular disease: new clinicopathological aspects[J]. *Int Ophthalmol*, 2017, 37(1):303-312.
- [38] Wolf R, Ophir J, Avigad J, et al. The hair follicle mites (*Demodex* spp.). Could they be vectors of pathogenic microorganisms?[J]. *Acta dermato-venereologica*, 1988, 68(6):535-537.
- [39] Stephenson J, Fuller J H. Microvascular and acute complications in IDDM patients: the EURODIAB IDDM Complications Study[J]. *Diabetologia*, 1994, 37(3):278-285.
- [40] Pambianco G, Costacou T, Ellis D, et al. The 30-year natural history of type 1 diabetes complications: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study experience[J]. *Diabetes*, 2006, 55(5):1463.
- [41] Sperling L C. Hair anatomy for the clinician[J]. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1991, 25(1 Pt 1):1-17.
- [42] Piérard G E, Piérard-Franchimont C, Marks R, et al. EEMCO guidance for the assessment of hair shedding and alopecia[J]. *Skin Pharmacol Physiol*, 2004, 17(2):98-110.
- [43] Plikus M V, Spyk E N V, Pham K, et al. The circadian clock in skin: implications for adult stem cells, tissue regeneration, cancer, aging, and immunity[J]. *Journal of Biological Rhythms*, 2015, 30(3):163.
- [44] Hayashi S, Miyamoto I, Takeda K. Measurement of human hair growth by optical microscopy and image analysis.[J]. *British Journal of Dermatology*, 1991, 125(2):123.
- [45] Andl T, Ahn K, Kairo A, et al. Epithelial *Bmpr1a* regulates differentiation and proliferation in postnatal hair follicles and is essential for tooth development[J]. *Development*, 2004, 131(10):2257-2268.
- [46] Paus R, Christoph T, Müllerröber S. Immunology of the hair follicle: a short journey into terra incognita.[J]. *J Invest Dermatol Symp Proc*, 1999, 4(3):226-234.
- [47] Cakmak S, Gül U, Gönül M, et al. Statin therapy and diabetic skin.[J]. *Advances in Therapy*, 2008, 25(1):17-22.