

糖尿病性角膜病变研究进展

罗荣莹 综述 邓应平 审校

610041 成都, 四川大学华西医院眼科

通信作者: 邓应平, Email: dyp558@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.06.015

【摘要】 随着糖尿病发病率的升高, 糖尿病相关并发症的发生也逐渐引起研究者的重视。长期高血糖对人体细胞和组织存在毒性作用, 在眼部主要影响角膜和视网膜组织。自从发现糖尿病患者玻璃体切割术后发生角膜上皮病变以来, 临床医生开始关注糖尿病性角膜病变, 发现高血糖通过改变角膜形态、代谢和生理影响角膜各层次结构, 包括角膜上皮、角膜神经、泪膜、内皮细胞等, 造成不同程度的损害, 这些结构的异常改变统称为糖尿病性角膜病变。本文主要对糖尿病角膜病变的发病机制、临床表现和治疗进展进行综述。

【关键词】 糖尿病; 角膜; 发病机制; 临床表现; 治疗

Research progress of diabetic keratopathy Luo Rongying, Deng Yingping

Department of Ophthalmology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: Deng Yingping, Email: dyp558@163.com

【Abstract】 With the increase of diabetes mellitus, the incidence of diabetic complications has gradually attracted the attention of researchers. Long-term hyperglycemia has toxic effects on cells and tissues in the body, and its most profound effects on eye tissue are the cornea and retina. Clinicians begin to focus on diabetic keratopathy since the occurrence of corneal epithelial lesions after vitrectomy in diabetic patients, and find that hyperglycemia causes damage of different degrees to each layer of the corneal structure by changing the corneal morphology, metabolism and physiology, including corneal epithelium, corneal nerves, tear film and endothelium. Diabetes mellitus results in clinical abnormalities that are referred to as diabetic keratopathy. This review mainly focused on the pathogenesis, clinical features and treatment of diabetic keratopathy.

【Key words】 Diabetes mellitus; Cornea; Pathogenesis; Clinical features; Treatment

糖尿病是一种以慢性高血糖为特征的全身性疾病, 可导致神经、肾脏、心血管、微血管病变等并发症, 一项全国性糖尿病流行病学研究表明, 中国糖尿病的总患病率(包括既往诊断的糖尿病和既往未诊断的糖尿病)达 9.7%, 糖尿病已成为中国主要的公共卫生问题^[1]。糖尿病的发病机制包括细胞凋亡、炎症、神经营养损伤和氧化应激等病理生理过程^[2]。糖尿病常见的眼部并发症包括白内障、青光眼和视网膜病变, 近年来报告显示 70% 以上的糖尿病患者可发展为糖尿病性角膜病变, 并且已证实部分患者可出现角膜形态变化^[3]。正常角膜是无血管、富含神经末梢的透明组织, 角膜代谢所需要的营养物质主要来源于房水中的葡萄糖和泪膜中弥散的氧, 而当房水中葡萄糖含量过高时, 则会发生一系列病理改变。角膜感觉神经是由三叉神经发出, 在糖尿病患者中, 主要病理表现为神经纤维密度下降、分支减少, 此外糖尿病的多重代谢异常, 也可引发角膜神经营养障碍。1981 年, Schultz 等^[4]首次提出糖尿病性角膜病变的概念, 其主要临床特征包括角膜知觉阈值明显升高, 敏感性降低, 且降低程度与糖尿病的病程显著相关。长期高血糖影响

角膜的各个结构, 包括复发性角膜溃疡、持续性角膜上皮缺陷、敏感性降低、角膜水肿、角膜混浊和内皮细胞荧光渗漏等^[5]。根据糖尿病角膜病变的主要损害特点, 结合近年来在基因调控、分子及细胞的研究, 以及治疗方面的进展进行综述。

1 糖尿病性角膜病变的发病机制

目前研究发现, 糖尿病性角膜病变主要与高糖环境下基因表达异常、生长因子反应异常、神经营养因子异常、多肽蛋白异常、角膜神经损害和氧化应激等过程相关。

1.1 基因表达异常

从 DNA 到蛋白质的过程调节即为基因表达调控。Sun 等^[6]用链脲菌素诱导 C57BL/6 株小鼠诱发糖尿病, 发现 *SERPINE1* 基因及其表达产物 Plau 在正常角膜愈合上皮的前缘大量表达, 而较小程度表达于糖尿病角膜中, 认为 *SERPINE1* 基因在介导上皮愈合和受损的过程中扮演重要角色。微小 RNA 是强有力的基因表达调节因子, Winkler 等^[7]发现高血糖引起角膜缘的 miR-146a 异常上调, 减弱表皮生长因子受体

(epithelial growth factor receptor, EGFR) 信号、p-p38 (MAPK) 通路及其下游效应,影响糖尿病角膜上皮愈合。Kulkarni 等^[8]研究发现,糖尿病患者角膜缘处 miR-10b 表达上调,导致 PAX6 下调,引起角膜伤口愈合延迟、脆性增加和角膜混浊。此外,长期处于高糖环境下,角膜上皮细胞易缺氧,引起核苷酸和嘌呤信号的释放改变。Minns 等^[9]研究发现,糖尿病患者、大鼠和小鼠角膜中 ATP 激活的 P2X7 受体增加,这可能与上皮组织延迟愈合相关。

1.2 生长因子上调

生长因子是对生物的生长、发育具有广泛调节作用的活性蛋白质或多肽类物质,现已发现多种生长因子与糖尿病角膜的发病及愈合相关。Xu 等^[10]研究探讨了高血糖对 EGFR 信号传导与角膜上皮伤口愈合的影响,高血糖抑制 EGFR 信号及其下调的角膜上皮细胞中 Akt 和 ERK 的激活,增加活性氧的生成,影响角膜上皮延迟愈合。在糖尿病患者及糖尿病小鼠角膜中,发现阿片类生长因子 (opioid growth factor, OGF) 表达上调,作为角膜上皮细胞增生及损伤修复的负调节因子,影响角膜上皮更新及损伤修复^[11]。Ueno 等^[12]研究发现,胰岛素样生长因子-1 (insulin like growth factor-1, IGF-1) 可以促进角膜缘干细胞存活,加速上皮下神经丛修复,增加神经分支密度。Bettahi 等^[13]研究发现,高血糖可显著抑制转化生长因子 $\beta 3$ (transforming growth factor- $\beta 3$, TGF- $\beta 3$) 的上调, TGF- $\beta 3$ 通过 Smad、PI3K-AKT、自我调节和/或上调 Serpine1 加速糖尿病角膜病变的伤口愈合。

1.3 神经营养因子减少

三叉神经细胞释放神经递质和神经肽,以促进角膜上皮细胞的生长、增生、分化和 VII 型胶原的产生。糖尿病作为高风险因素,可致上述神经营养因子分泌异常,角膜营养支持减少,引起糖尿病神经病变和损害角膜神经再生^[14]。大型临床研究表明,确诊为糖尿病的患者,即使血糖控制良好,也不能完全扭转角膜神经病变,可见高血糖对角膜神经的损害是不可逆的过程^[15-17]。目前,角膜神经免疫相互作用备受关注。Gao 等^[18]研究发现,糖尿病小鼠角膜神经纤维中树突细胞数量较正常小鼠减少,而睫状神经营养因子 (ciliary neurotrophic factor, CNTF) 主要来源于树突细胞,随之减少,作为重要神经营养因子,可导致再生的神经纤维及神经纤维末梢分支的数量减少,并且形态异常。

1.4 多肽蛋白质下降

有研究发现神经肽 P 物质可以通过清除神经激肽-1 (neurokinin-1, NK-1) 受体拮抗剂,促进 NK-1 受体激活 AKT、EGFR 和 SIRT1,改善线粒体功能,增加活性氧清除能力,有助于糖尿病角膜上皮愈合^[19]。另有临床研究发现,使用含 P 物质和 IGF-1 的滴眼液可以预防糖尿病患者白内障术后的浅表点状角膜病变,并快速诱导上皮重塑^[20]。胸腺素 T $\beta 4$ 存在于角膜上皮中,其具有许多生物活性,如促进角膜上皮修复过程、抑制体内外细胞凋亡、封闭肿瘤坏死因子- α 引起的炎症及活化核因子- $\kappa B 4$ 、上调上皮基底膜成分层黏连蛋白-332、下调基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)-1,介导上皮细胞迁

移,然而在糖尿病患者角膜中 T $\beta 4$ 表达下降,可能与上皮愈合缓慢及细胞凋亡相关^[21-23]。

1.5 金属蛋白及黏蛋白异常

蛋白水解酶在胚胎发育、凝血过程、创伤愈合和组织重建中发挥重要作用,在糖尿病性角膜病变中,上皮延迟愈合可能与蛋白酶相关。Saghizadeh 等^[24]发现短发夹 RNA (short hairpin RNA, shRNA) 介导的 MMP-10 和组织蛋白酶 F 表达,能够降解基底膜成分并激活其他的 MMPs,可能与角膜上皮的异常粘连相关,这些变化仅发生于糖尿病性角膜病变中,提示这为糖尿病引起的特异性改变,糖尿病患者角膜上皮异常与上皮基底膜的异常相关,包括基底膜脆弱性增加,半桥粒数量减少,上皮细胞的黏附减弱。也有研究发现,糖尿病患者上皮细胞基底膜处的黏连蛋白 C3 链和纤维蛋白减少与角膜上皮细胞黏附性降低相关^[25]。因此上皮细胞基底膜和细胞黏附的异常可能导致糖尿病角膜上皮损伤延迟愈合。

1.6 角膜神经损害

角膜是人类神经支配最密集的结构,神经纤维在健康的角膜表面发育中起着重要的神经营养作用。Davidson 等^[26]用小剂量 STZ 诱导的糖尿病大鼠研究角膜神经纤维变化,发现 12 周后 50% 的角膜神经纤维损失。Yin 等^[27]发现 SD 糖尿病大鼠 8 周后泪液分泌减少 50%,角膜敏感性下降,角膜神经受损,分支变少,并变得更细、更短。Malik 等^[28]也发现随着糖尿病病程的延长,角膜前弹力层神经长度和分支密度降低。de Cilla 等^[29]采用激光扫描角膜共焦显微镜检查糖尿病患者神经纤维变化,发现神经纤维密度、长度和分支密度异常,神经弯曲度和角膜厚度增加。角膜神经纤维变化与营养性角膜病变密切相关。

2 糖尿病性角膜病变临床特点

2.1 角膜上皮延迟愈合

众所周知,糖尿病与伤口愈合密切相关,当发生糖尿病性角膜病变时,上皮伤口延迟愈合,造成角膜上皮持续缺损。Wang 等^[30]使用 2 型糖尿病的 GK 大鼠,发现神经纤维密度、面积的减少和分支形成以及上皮下神经丛的减少与糖尿病大鼠角膜知觉降低是一致的,上皮愈合延迟,表明糖尿病性神经病变是延迟上皮损伤愈合的一个促成因素。Kador 等^[31]发现局部使用醛糖还原酶抑制剂 (aldose reductase inhibitor, ARI) 可以改善角膜上皮屏障功能障碍。也有研究发现,有效抑制大鼠的多元醇通路可抑制细胞凋亡,改善糖尿病的并发症,包括糖尿病角膜病变、视网膜病变、糖尿病肾病等^[32-33]。Byun 等^[34]证实聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂可防止上皮支配神经的丧失,促进上皮伤口愈合,认为 ADP 聚合酶激活在糖尿病神经病变的发病机制中起作用。

2.2 糖尿病角膜知觉减退

在生理条件下,角膜神经丛是维持角膜敏感性、正常上皮代谢和神经肽、神经营养因子和生长因子释放的重要因素, Nielsen^[35]首次提出糖尿病患者角膜知觉减退,在之后的研究中发现知觉减退的程度与糖尿病严重程度有关。部分研究表

明,角膜神经病变是一个独立、直接相关的糖尿病早期并发症,与是否形成糖尿病视网膜病变以及哪一类型的糖尿病无关^[36]。Misra 等^[37]发现角膜上皮神经密度和角膜敏感度的下降反映了糖尿病周围神经病变,激光扫描共焦显微镜下角膜神经的变化早于患者临床症状及周围神经电生理变化,可作为早期疾病诊断的指标。

2.3 干眼的发生

糖尿病与干眼和眼表疾病的关联越来越密切。流行病学数据显示,随着糖尿病患病人数的增加,干眼人群的数量将会增加^[38]。近年来,氧化应激公认为许多眼部疾病发展的共同机制,在眼球表面,氧化应激与角膜、结膜、泪腺的损伤存在联系^[39]。Liu 等^[40]通过检测 C57BL/6J 糖尿病小鼠角膜组织中 SIRT1、FOXO3 和 MnSOD 的表达,发现 SIRT1-FOXO3-MnSOD 这一途径存在于角膜中,上调氧化应激,引起泪液分泌明显下降以及角膜上皮损伤,出现干眼。Beckman^[41]发现糖尿病患者泪液分泌显著少于正常人,泪液渗透压增加与糖尿病患者干眼相关,泪膜稳定性降低与角膜神经病变、结膜杯状细胞分泌泪液黏蛋白减少相关。Gao 等^[42]发现角膜知觉减退及泪腺调节功能减退导致从眼表面到泪腺的刺激信号减弱。此外,主泪腺的受损、黏蛋白分泌的减少均与糖尿病患者干眼的发病率较高相关。

2.4 角膜透明度下降

在高血糖的环境中,晚期的糖基化终产物累积于角膜上皮基底膜或基质,导致蛋白质交联异常、细胞结构受损,局部胶原纤维增厚,呈多层次和不连续性,从而引起角膜光学密度的增加和透明度的减少^[43-44]。随着糖尿病病程的延长,角膜内皮 ATPase 酶下降,导致角膜内皮泵送功能障碍,角膜基质水肿、混浊与角膜吸光度增加密切相关。Gao 等^[45]运用 Pentacam 检测发现,与正常人群相比,糖尿病患者在角膜同一层、同一截面上角膜吸光度有所增长,这种增长显著表现在角膜的中层和内层。内层角膜密度是糖尿病性角膜病变的敏感指标。

2.5 角膜基质、后弹力层和内皮细胞的改变

基质由排列有序的胶原纤维构成,占整个角膜厚度的 90%,因此其具备角膜的抗拉强度。Mocan 等^[46]发现在糖尿病患者角膜基质厚度、角膜基质中神经迂曲度增加。后弹力层位于基质与内皮细胞之间,Akimoto 等^[47]研究发现,GK 糖尿病大鼠中有更多的长间距胶原纤维存在于后弹力膜中,Ⅷ型胶原蛋白位于长间距胶原的结间区域,这是不被任何其他抗体所标记的,胶原纤维的出现可能是过度胶原糖基化的结果。角膜内皮细胞从角膜到前房的主动抽吸在保持基质脱水方面起着至关重要的作用。最近 El-Agamy 等^[48]通过非接触式角膜内皮显微镜观察,发现,与正常人角膜相比,糖尿病患者角膜内皮细胞密度减少,细胞面积变形性增大,正常六角形细胞百分率降低。目前对糖尿病患者角膜内皮的研究较少见,部分研究结果存在争议,有待进一步研究。

3 糖尿病性角膜病变的治疗

糖尿病性角膜病变是一项重要的临床问题,一半以上的糖

尿病患者受累,开始引起临床医生的关注。糖尿病性角膜病变需要给予相应的治疗,包括全身治疗及局部治疗。全身治疗的目的是需通过降血糖药物严格控制血糖,此为控制糖尿病性角膜病变进一步发展的关键所在。局部治疗的目的是通过完整上皮及充分瞬目,保持眼球表面的平整、光滑,最大限度地减少视觉失真和增加舒适度。根据眼表疾病的严重程度,治疗方案需个体化考虑。国际干眼组织提出,干眼治疗是以防止进一步的损害、促进上皮生长、防止感染和维持眼球表面充分润滑为目标^[15]。目前临床治疗干眼有效的药物包括局部给予人工泪液、自体血清、生长因子、低中浓度糖皮质激素等,此外对于角膜反复性糜烂、溃疡、严重干眼者,可联合绷带角膜接触镜治疗。对于尚处于研究阶段的治疗药物,如口服药物 Resolvin-D1、 β 胡萝卜素、血管紧张素转换酶(angiotensin-converting enzyme, ACE)抑制剂、KIOM-79 等仅在动物实验中发现有治疗作用,但由于实验大鼠糖尿病的诱导过程与人类糖尿病发病过程存在差异,上述药物对糖尿病性角膜病变患者是否有临床疗效还需更多的研究支持。纳曲酮滴眼剂作为阿片受体拮抗剂,未来可能用于临床治疗糖尿病性角膜病变^[49]。ADP-核糖聚合酶抑制剂、CNTF、P 物质、各类生长因子等滴眼液制剂,可通过增加角膜神经敏感性,促进由糖尿病引起的角膜上皮病变^[50-51]。此外基因靶向治疗,如腺病毒转染的基因 *c-met* 治疗、miR-146a 抑制剂等,还处于动物实验研究阶段,有待进一步研究及临床实践^[24,52-53]。角膜缘上皮干细胞自体或异体移植、造血干细胞注射已证实可改善小鼠角膜上皮变化^[51,54]。

综上所述,糖尿病性角膜病变的发生与高糖环境下基因表达异常、多种因子及多肽蛋白质异常、角膜神经损害、氧化应激等过程相关。此外,国内外有少数关于糖尿病患者出现角膜上皮细胞损伤延迟愈合、神经敏感性下降和干眼的研究,对于三者之间的内在联系及发病机制尚鲜有研究,为糖尿病性角膜病变的发病机制提供新的思路。最后提示临床工作者对糖尿病患者进行检查及操作时应减少对角膜的损伤,并注意保护眼表微环境。

参考文献

- [1] Yang SH, Dou KF, Song WJ. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. N Engl J Med, 2010, 362(25): 2425-2426.
- [2] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)[J]. Lancet, 1998, 352(9131): 837-853.
- [3] Quadrado MJ, Popper M, Morgado AM, et al. Diabetes and corneal cell densities in humans by in vivo confocal microscopy[J]. Cornea, 2006, 25(7): 761-768. DOI:10.1097/01.ico.0000224635.49439.d1.
- [4] Schultz RO, van Horn DL, Peters MA, et al. Diabetic keratopathy[J]. Trans Am Ophthalmol Soc, 1981, 79: 180-199.
- [5] Kaji Y. Prevention of diabetic keratopathy[J]. Br J Ophthalmol, 2005, 89(3): 254-255. DOI:10.1136/bjo.2004.055541.
- [6] Sun H, Mi X, Gao N, et al. Hyperglycemia-suppressed expression of Serpin1 contributes to delayed epithelial wound healing in diabetic mouse corneas[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2015, 56(5): 3383-3392. DOI: 10.1167/iovs.15-16606.
- [7] Winkler MA, Dib C, Ljubimov AV, et al. Targeting miR-146a to treat delayed wound healing in human diabetic organ-cultured corneas

- [J/OL]. PLoS One, 2014, 9 (12) : e114692 [2017-01-22]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25490205>. DOI: 10.1371/journal.pone.0114692.
- [8] Kulkarni M, Leszczynska A, Wei G, et al. Genome-wide analysis suggests a differential microRNA signature associated with normal and diabetic human corneal limbus [J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1) : 3448. DOI: 10.1038/s41598-017-03449-7.
- [9] Minns MS, Trinkaus-Randall V. Purinergic signaling in corneal wound healing: a Tale of 2 Receptors [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2016, 32 (8) : 498-503. DOI: 10.1089/jop.2016.0009.
- [10] Xu KP, Li Y, Ljubimov AV, et al. High glucose suppresses epidermal growth factor receptor/phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling pathway and attenuates corneal epithelial wound healing [J]. *Diabetes*, 2009, 58 (5) : 1077-1085. DOI: 10.2337/db08-0997.
- [11] Sassani JW, Mc LPJ, Zagon IS. The Yin and Yang of the opioid growth regulatory system: focus on Diabetes-The Lorenz E. Zimmerman Tribute Lecture [J]. *J Diabetes Res*, 2016, 2016 : 9703729. DOI: 10.1155/2016/9703729.
- [12] Ueno H, Hattori T, Kumagai Y, et al. Alterations in the corneal nerve and stem/progenitor cells in diabetes: preventive effects of insulin-like growth factor-1 treatment [J/OL]. *Int J Endocrinol*, 2014, 2014 : 312401 [2017-03-21]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24696681>. DOI: 10.1155/2014/312401.
- [13] Bettahi I, Sun H, Gao N, et al. Genome-wide transcriptional analysis of differentially expressed genes in diabetic, healing corneal epithelial cells: hyperglycemia-suppressed TGFβ3 expression contributes to the delay of epithelial wound healing in diabetic corneas [J]. *Diabetes*, 2014, 63 (2) : 715-727. DOI: 10.2337/db13-1260.
- [14] Bikhova G, Oshitari T, Baba T, et al. Neuronal changes in the diabetic cornea: perspectives for neuroprotection [J/OL]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016 : 5140823 [2017-05-11]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28044131>. DOI: 10.1155/2016/5140823.
- [15] Shih KC, Lam KS, Tong L. A systematic review on the impact of diabetes mellitus on the ocular surface [J/OL]. *Nutr Diabetes*, 2017, 7 (3) : e251 [2017-10-01]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28319106>. DOI: 10.1038/nutd.2017.4.
- [16] Yorek MS, Obrosova A, Shevalye H, et al. Effect of glycemic control on corneal nerves and peripheral neuropathy in streptozotocin-induced diabetic C57Bl/6J mice [J]. *J Peripher Nerv Syst*, 2014, 19 (3) : 205-217. DOI: 10.1111/jns.12086.
- [17] Yorek MS, Obrosova A, Shevalye H, et al. Effect of diet-induced obesity or type 1 or type 2 diabetes on corneal nerves and peripheral neuropathy in C57Bl/6J mice [J]. *J Peripher Nerv Syst*, 2015, 20 (1) : 24-31. DOI: 10.1111/jns.12111.
- [18] Gao N, Yan C, Lee P, et al. Dendritic cell dysfunction and diabetic sensory neuropathy in the cornea [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126 (5) : 1998-2011. DOI: 10.1172/JCI85097.
- [19] Yang L, Di G, Qi X, et al. Substance P promotes diabetic corneal epithelial wound healing through molecular mechanisms mediated via the neurokinin-1 receptor [J]. *Diabetes*, 2014, 63 (12) : 4262-4274. DOI: 10.2337/db14-0163.
- [20] Chikamoto N, Chikama T, Yamada N, et al. Efficacy of substance P and insulin-like growth factor-1 peptides for preventing postsurgical superficial punctate keratopathy in diabetic patients [J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2009, 53 (5) : 464-469. DOI: 10.1007/s10384-009-0693-4.
- [21] Saghizadeh M, Kramerov AA, Tajbakhsh J, et al. Proteinase and growth factor alterations revealed by gene microarray analysis of human diabetic corneas [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005, 46 (10) : 3604-3615. DOI: 10.1167/iovs.04-1507.
- [22] Sosne G, Qiu P, Kurpakus-Wheaton M. Thymosin beta-4 and the eye: I can see clearly now the pain is gone [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2007, 1112 : 114-122. DOI: 10.1196/annals.1415.004.
- [23] Sosne G, Qiu P, Kurpakus-Wheaton M, et al. Thymosin beta4 and corneal wound healing: visions of the future [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2010, 1194 : 190-198. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2010.05472.x.
- [24] Saghizadeh M, Epifantseva I, Hemmati DM, et al. Enhanced wound healing, kinase and stem cell marker expression in diabetic organ-cultured human corneas upon MMP-10 and cathepsin F gene silencing [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54 (13) : 8172-8180. DOI: 10.1167/iovs.13-13233.
- [25] Saghizadeh M, Kramerov AA, Yu FS, et al. Normalization of wound healing and diabetic markers in organ cultured human diabetic corneas by adenoviral delivery of c-Met gene [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51 (4) : 1970-1980. DOI: 10.1167/iovs.09-4569.
- [26] Davidson EP, Coppey LJ, Yorek MA. Early loss of innervation of cornea epithelium in streptozotocin-induced type 1 diabetic rats; improvement with ilepatril treatment [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53 (13) : 8067-8074. DOI: 10.1167/iovs.12-10826.
- [27] Yin J, Huang J, Chen C, et al. Corneal complications in streptozotocin-induced type I diabetic rats [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52 (9) : 6589-6596. DOI: 10.1167/iovs.11-7709.
- [28] Malik RA, Kallinikos P, Abbott CA, et al. Corneal confocal microscopy: a non-invasive surrogate of nerve fibre damage and repair in diabetic patients [J]. *Diabetologia*, 2003, 46 (5) : 683-688. DOI: 10.1007/s00125-003-1086-8.
- [29] de Cillà S, Ranno S, Carini E, et al. Corneal subbasal nerves changes in patients with diabetic retinopathy: an *in vivo* confocal study [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50 (11) : 5155-5158. DOI: 10.1167/iovs.09-3384.
- [30] Wang F, Gao N, Yin J, et al. Reduced innervation and delayed re-innervation after epithelial wounding in type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats [J]. *Am J Pathol*, 2012, 181 (6) : 2058-2066. DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.08.029.
- [31] Kador PF, Wyman M, Oates PJ. Aldose reductase, ocular diabetic complications and the development of topical Kinostat® [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2016, 54 : 1-29. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2016.04.006.
- [32] Kuethe JT, Basu K, Orr RK, et al. Development of a stereoselective and scalable process for the preparation of a methylcyclobutanol-pyridyl ether [J]. *Bioorg Med Chem*, 2018, 26 (4) : 938-944. DOI: 10.1016/j.bmc.2017.07.018.
- [33] Soltesova PM, Ballekova J, Gajdosikova A, et al. A novel carboxymethylated mercaptotriazinoinidole inhibitor of aldose reductase interferes with the polyol pathway in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Physiol Res*, 2015, 64 (4) : 587-591.
- [34] Byun YS, Kang B, Yoo YS, et al. Poly (ADP-Ribose) polymerase inhibition improves corneal epithelial innervation and wound healing in diabetic rats [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56 (3) : 1948-1955. DOI: 10.1167/iovs.14-16259.
- [35] Nielsen NV. Corneal sensitivity and vibratory perception in diabetes mellitus [J]. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 1978, 56 (3) : 406-411.
- [36] Tavakoli M, Begum P, McLaughlin J, et al. Corneal confocal microscopy for the diagnosis of diabetic autonomic neuropathy [J]. *Muscle Nerve*, 2015, 52 (3) : 363-370. DOI: 10.1002/mus.24553.
- [37] Misra SL, Craig JP, Patel DV, et al. *In vivo* confocal microscopy of corneal nerves: an ocular biomarker for peripheral and cardiac autonomic neuropathy in type 1 diabetes mellitus [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56 (9) : 5060-5065. DOI: 10.1167/iovs.15-16711.
- [38] Liu NN, Liu L, Li J, et al. Prevalence of and risk factors for dry eye symptom in mainland china: a systematic review and meta-analysis [J/OL]. *J Ophthalmol*, 2014, 2014 : 748654 [2017-05-11]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25386359>. DOI: 10.1155/2014/748654.
- [39] Khandhadia S, Lotery A. Oxidation and age-related macular degeneration: insights from molecular biology [J/OL]. *Expert Rev Mol Med*, 2010, 12 : e34 [2017-09-11]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20959033>. DOI: 10.1017/S146239941000164X.
- [40] 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.
- [41] Beckman KA. Characterization of dry eye disease in diabetic patients versus nondiabetic patients [J]. *Cornea*, 2014, 33 (8) : 851-854. DOI: 10.1097/ICO.000000000000163.
- [42] Gao Y, Zhang Y, Ru YS, et al. Ocular surface changes in type II

diabetic patients with proliferative diabetic retinopathy [J]. Int J Ophthalmol, 2015, 8 (2) : 358-364. DOI: 10. 3980/j. issn. 2222-3959. 2015. 02. 26.

[43] Konstantopoulos A, Kuo J, Anderson D, et al. Assessment of the use of anterior segment optical coherence tomography in microbial keratitis [J]. Am J Ophthalmol, 2008, 146 (4) : 534-542. DOI: 10. 1016/j. ajo. 2008. 05. 030.

[44] Konstantopoulos A, Hossain P, Anderson DF. Recent advances in ophthalmic anterior segment imaging: a new era for ophthalmic diagnosis? [J]. Br J Ophthalmol, 2007, 91 (4) : 551-557. DOI: 10. 1136/bjo. 2006. 103408.

[45] Gao F, Lin T, Pan Y. Effects of diabetic keratopathy on corneal optical density, central corneal thickness, and corneal endothelial cell counts [J]. Exp Ther Med, 2016, 12 (3) : 1705-1710. DOI: 10. 3892/etm. 2016. 3511.

[46] Mocan MC, Durukan I, Irkeç M, et al. Morphologic alterations of both the stromal and subbasal nerves in the corneas of patients with diabetes [J]. Cornea, 2006, 25 (7) : 769-773. DOI: 10. 1097/01. ic. 0000224640. 58848. 54.

[47] Akimoto Y, Sawada H, Ohara-Imaizumi M, et al. Change in long-spacing collagen in Descemet's membrane of diabetic Goto-Kakizaki rats and its suppression by antidiabetic agents [J/OL]. Exp Diabetes Res, 2008, 2008 : 818341 [2017-08-22]. http://www. ncbi. nlm. nih. gov/pubmed/18779868. DOI: 10. 1155/2008/818341.

[48] El-Agamy A, Alsubaie S. Corneal endothelium and central corneal thickness changes in type 2 diabetes mellitus [J]. Clin Ophthalmol, 2017, 11 : 481-486. DOI: 10. 2147/OPHT. S126217.

[49] Sassani JW, Mc L.P.J, Zagon IS. The Yin and Yang of the opioid growth regulatory system; focus on diabetes-The Lorenz E. Zimmerman Tribute Lecture [J]. J Diabetes Res, 2016, 2016 : 9703729. DOI: 10. 1155/2016/9703729.

[50] Yang L, Di G, Qi X, et al. Substance P promotes diabetic corneal epithelial wound healing through molecular mechanisms mediated via the neurokinin-1 receptor [J]. Diabetes, 2014, 63 (12) : 4262-4274. DOI: 10. 2337/db14-0163.

[51] Holland EJ. Management of limbal stem cell deficiency: a historical perspective, past, present, and future [J]. Cornea, 2015, 34 Suppl 10 : S9-15. DOI: 10. 1097/ICO. 0000000000000534.

[52] Saghizadeh M, Dib CM, Brunken WJ, et al. Normalization of wound healing and stem cell marker patterns in organ-cultured human diabetic corneas by gene therapy of limbal cells [J]. Exp Eye Res, 2014, 129 : 66-73. DOI: 10. 1016/j. exer. 2014. 10. 022.

[53] Winkler MA, Dib C, Ljubimov AV, et al. Targeting miR-146a to treat delayed wound healing in human diabetic organ-cultured corneas [J/OL]. PLoS One, 2014, 9 (12) : e114692 [2017-04-25]. http://www. ncbi. nlm. nih. gov/pubmed/25490205. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0114692.

[54] Zickri MB, Ahmad NA, Maadawi ZM, et al. Effect of stem cell therapy on induced diabetic keratopathy in albino rat [J]. Int J Stem Cells, 2012, 5 (1) : 57-64.

(收稿日期:2017-12-11 修回日期:2018-05-08)

(本文编辑:刘艳 张宇)

读者 · 作者 · 编者

眼科常用英文缩略语名词解释

- AMD: 年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration)
- ANOVA: 单因素方差分析 (one-way analysis of variance)
- BUT: 泪膜破裂时间 (breakup time of tear film)
- DR: 糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy)
- EAU: 实验性自身免疫性葡萄膜炎 (experimental autoimmune uveitis)
- EGF: 表皮生长因子 (epidermal growth factor)
- ELISA: 酶联免疫吸附测定 (enzyme-linked immuno sorbent assay)
- ERG: 视网膜电图 (electroretinogram)
- FFA: 荧光素眼底血管造影 (fundus fluorescein angiography)
- FGF: 成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor)
- GFP: 绿色荧光蛋白 (green fluorescent protein)
- IFN- γ : γ 干扰素 (interferon- γ)
- IL: 白细胞介素 (interleukin)
- IOL: 人工晶状体 (intraocular lens)
- IRBP: 光间受体视黄类物质结合蛋白 (interphotoreceptor retinoid binding protein)
- LASIK: 准分子激光角膜原位磨镶术 (laser in situ keratomi leusis)
- ICGA: 吲哚青绿血管造影 (indocyanine green angiography)
- LECs: 晶状体上皮细胞 (lens epithelial cells)
- miRNA: 微小 RNA (microRNA)
- MMP: 基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase)
- mTOR: 哺乳动物类雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin)
- MTT: 四甲基偶氮唑盐 (methyl thiazolyl tetrazolium)
- NF: 核录因子 (nuclear factor)
- OCT: 光相干断层扫描 (optical coherence tomography)
- OR: 优势比 (odds ratio)
- PACG: 原发性闭角型青光眼 (primary angle-closure glaucoma)
- PCR: 聚合酶链式反应 (polymerase chain reaction)
- PGC-1 α : 过氧化物酶体增生物激活受体 γ 辅助激活因子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α)
- RGCs: 视网膜节细胞 (retinal ganglion cells)
- POAG: 原发性开角型青光眼 (primary open angle glaucoma)
- RPE: 视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium)
- RNV: 视网膜新生血管 (retinal neovascularization)
- RP: 视网膜色素变性 (retinitis pigmentosa)
- S I t: 泪液分泌试验 I (Schirmer I test)
- shRNA: 小发夹 RNA (short hairpin RNA)
- siRNA: 小干扰 RNA (small interfering RNA)
- α -SMA: α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin)
- TAO: 甲状腺相关眼病 (thyroid-associated ophthalmopathy)
- TGF: 转化生长因子 (transforming growth factor)
- TNF: 肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor)
- UBM: 超声生物显微镜 (ultrasound biomicroscope)
- VEGF: 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor)
- VEP: 视觉诱发电位 (visual evoked potential)

(本刊编辑部)