

核因子 κ B 信号通路在糖尿病角膜病变发生和发展中的作用

李维纳¹ 综述 杨玲玲² 谢立信² 审校

¹武汉大学人民医院眼科中心 430060; ²山东第一医科大学(山东省医学科学院) 山东省眼科研究所 山东省眼科学重点实验室-省部共建国家重点实验室培育基地, 青岛 266071

通信作者: 谢立信, Email: lixin_xie@hotmail.com

【摘要】 近年来,随着糖尿病发病率的逐年升高,糖尿病角膜病变逐渐引起临床医生的重视。糖尿病角膜病变主要表现为角膜上皮愈合延迟、角膜水肿、角膜敏感性下降、神经营养性角膜溃疡等。糖尿病角膜病变的发病机制很多,包括异常代谢产物蓄积、炎症反应、氧化应激、神经营养因子的缺乏、角膜缘干细胞异常等。目前国内外大部分关于糖尿病角膜病变的研究主要集中在上皮损伤修复和神经功能的改变,病理机制主要是炎症反应和细胞凋亡。核因子- κ B(NF- κ B)是重要的转录调控因子,参与调控炎症因子、趋化因子、凋亡相关基因、生长因子等靶基因的表达。已有大量研究报道,NF- κ B 信号通路参与糖尿病角膜上皮的慢性炎症和上皮细胞凋亡的调控,同时也参与调控糖尿病周围神经病变,而糖尿病角膜神经病变属于糖尿病周围神经病变。NF- κ B 信号通路与糖尿病角膜病变的发生和发展过程密切相关,本文主要就其作用机制进行综述。

【关键词】 糖尿病/并发症; 糖尿病角膜病变; 核因子 κ B; 机制; 信号通路

基金项目: 国家自然科学基金项目(81800805)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2020.03.012

Role of the nuclear factor kappa B signaling pathway in the pathogenesis and development of diabetic keratopathy

Li Weina¹, Yang Lingling², Xie Lixin²

¹Department of Ophthalmology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China; ²State Key Laboratory Cultivation Base, Shandong Provincial Key Laboratory of Ophthalmology, Shandong Eye Institute, Shandong First Medical University & Shandong Academy of Medical Sciences, Qingdao 266071, China

Corresponding author: Xie Lixin, Email: lixin_xie@hotmail.com

【Abstract】 In recent years, with the increasing incidence of diabetes, diabetic keratopathy has gradually attracted more attention from clinicians. Diabetic keratopathy is mainly manifested as delayed corneal epithelial healing, corneal edema, decreased corneal sensitivity, and neurotrophic corneal ulcer. There are many mechanisms of diabetic keratopathy, including the abnormal accumulation of metabolites, an inflammatory reaction, oxidative stress, the lack of neurotrophic factors, corneal limbal stem cell abnormalities, etc. At present, most of the research on diabetic keratopathy at home and abroad has mainly focused on epithelial damage repair and changes in nerve function, and the pathological mechanism is mainly inflammatory response and apoptosis. Nuclear factor kappa B (NF- κ B) is an important transcription regulatory factor, and is involved in regulating the expression of inflammatory factors, chemokines, cell adhesion molecules, apoptosis-related genes, growth factors, and other target genes. Studies have reported that chronic inflammation and epithelial cell apoptosis of the diabetic corneal epithelium are involved in the regulation of the NF- κ B signaling pathway, which is also involved in the regulation of diabetic peripheral neuropathy, and diabetic corneal neuropathy belongs to the category of diabetic peripheral neuropathy. The NF- κ B signaling pathway is closely related to the occurrence and development of diabetic keratopathy, and this article summarizes its mechanism.

【Key words】 Diabetes mellitus/complications; Diabetic keratopathy; Nuclear factor- κ B; Mechanism; Signal pathway

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81800805)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2020.03.012

糖尿病引起的眼部并发症已成为世界上主要的致盲原因之一,除了视网膜和晶状体的异常外,60%~70%的糖尿病患者会出现各种角膜问题^[1]。糖尿病患者发生角膜病变,通常在眼部外伤或手术后出现持续性上皮缺损、点状角膜炎、愈合延迟、复发糜烂、角膜溃疡形成等明显涉及炎症和凋亡的表现。核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 是调节炎症反应,天然免疫和适应性免疫应答,细胞增生、分化和凋亡的关键转录调控因子,其调控的靶基因产物包括炎症因子、趋化因子、生长因子、凋亡相关基因产物及细胞黏附分子等,其中以炎症因子,如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 (interleukin-1, IL-1)、IL-6 等居多^[2-3],也包括 Bax、Bcl-Xs 等凋亡相关基因的产物。NF- κ B 被认为是炎症和凋亡相关疾病的启动机制,本文就 NF- κ B 信号通路在糖尿病角膜病变的研究进展进行综述。

1 糖尿病角膜病变的临床特征和病理变化

糖尿病患者发生角膜病变,通常在眼部外伤或手术后出现持续性上皮缺损、点状角膜炎、愈合延迟、复发糜烂、角膜溃疡形成。糖尿病角膜病变组织形态上发生如下改变^[4]:(1)上皮细胞数量减少、增生变慢,黏附性降低;上皮基底膜出现多层性增厚、半桥粒数目减少和晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)蓄积;上皮细胞与基底膜的连接结构减少,间隙增宽。(2)基质层胶原交联,胶原纤维束粗细不均,基质厚度增加。(3)内皮细胞形态异常、密度下降。(4)角膜神经纤维长度和密度降低,纤维变细,弯曲度增加,基质中存在大量的神经纤维环,可能是由于基底膜的阻力增加,阻碍了神经纤维进入上皮细胞形成的。

2 NF- κ B 与 NF- κ B 信号通路

NF- κ B 为核转录因子蛋白家族成员,是由 p50 和 p65 组成的异源二聚体,包括 p65、RelB、c-Rel、NF- κ B1 和 NF- κ B2 5 个亚基。所有亚基共享结构保守的包含 300 个氨基酸残基的 N 端序列,称为 Rel 同源结构域(Rel homology domain, RHD),该结构域负责结合 DNA,介导 NF- κ B 信号通路^[5-6]。经典的 NF- κ B 信号通路包括受体及受体近端信号衔接蛋白、NF- κ B 信号转导通路激酶复合物、抑制因子 I κ B 蛋白和 NF- κ B 的二聚体。在静息状态下,NF- κ B 亚基以非共价键形式与其抑制蛋白 I κ B 家族成员结合,形成 p50-p65-I κ B 三聚体,当细胞受到促炎信号、氧化应激和细胞应力等病理刺激,I κ B 激酶(I κ B kinase, IKK)被激活,诱导 I κ B 蛋白磷酸化,I κ B 经泛素-蛋白酶体途径降解,从 NF- κ B 上脱落,NF- κ B 得以活化,进入细胞核,与基因启动子或增强子序列的特定位点结合,启动或抑制靶基因的转录^[7],参与炎症反应、免疫反应、CD4⁺ T 细胞的活化和增生、B 细胞和树突状细胞(dendritic cells, DCs)的成熟以及细胞的增生、分化和凋亡等^[8]。

3 NF- κ B 信号通路与糖尿病角膜病变

糖尿病角膜病变的机制很多,包括异常代谢产物蓄积、炎

症反应、氧化应激、神经营养因子的缺乏、角膜缘干细胞异常等,NF- κ B 信号通路在这些机制中均有涉及,这些因素并不是完全独立的,而是相互影响的。目前国内外对糖尿病角膜病变的研究主要集中在角膜上皮修复和神经功能的改变方面,而长期高血糖环境下,角膜上皮损伤修复和神经病变的病理机制主要是炎症反应和细胞凋亡。炎症和凋亡密不可分,相互作用,例如 TNF- α 作为 NF- κ B 信号通路下游主要的炎症因子,可诱导细胞发生凋亡,进而加重炎症反应。

3.1 NF- κ B 信号通路与角膜上皮的慢性炎症

高血糖环境下,NF- κ B 信号通路调控的炎症反应与氧化应激有关。长期高血糖导致葡萄糖的羰基与蛋白质、脂类和核酸等大分子的游离氨基,在非酶促条件下反应生成不可逆聚合物 AGEs,AGEs 在角膜上皮基底膜、基质、后弹力层蓄积,并与糖基化终末产物受体(receptor for advanced glycation end products, RAGE)结合,引起下游多条信号通路的改变,产生氧化应激,上调细胞内的活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)水平^[9-11]。血糖浓度升高时,葡萄糖还能通过多元醇通路(polyol pathway, PP)代谢为山梨醇和果糖,醛糖还原酶(aldosereductase, AR)是该通路的限速酶^[12]。山梨醇聚集在细胞内导致细胞高度吸水膨胀,细胞膜通透性增加,还原型谷胱甘肽、肌醇等物质大量外漏,引起氧化应激,ROS 生成增多。

已有实验证实 AR-siRNA 以及 AR 抑制剂均可降低 ROS 水平^[13]。该研究说明高葡萄糖水平影响线粒体依赖性半胱氨酸蛋白酶的活性,诱导 ROS 产生,显著增强 NF- κ Bp65 以及炎症因子 IL-1 β 和 TNF- α 在人角膜上皮细胞(human corneal epithelial cells, HCECs)中的表达。ROS 与 NF- κ B 活化有关,并且可能增强 HCECs 和糖尿病患者角膜组织的炎症反应。高糖导致 AR 活性异常升高,从而激活 PP,加剧氧化应激,加速 ROS 的生成,ROS 激活经典的 NF- κ B 信号通路,导致下游的 IL-1、IL-6、TNF- α 等炎症因子大量释放。

3.2 NF- κ B 信号通路与角膜上皮细胞凋亡

角膜上皮层规律地排列于角膜外表面,在维持角膜透明度等方面发挥着重要作用。糖尿病角膜上皮损伤修复主要依赖角膜缘干细胞的增生和分化,角膜缘干细胞首先进行自身增生,新生细胞逐步从周边向缺损中心移动,来补充丢失脱落的细胞。胸腺素 β 4(thymosin β 4, T β 4)是 β 胸腺素家族成员,为相对分子质量 5 000 的多肽。T β 4 是细胞迁移、血管生成、炎症和组织再生的介质,在角膜上皮愈合过程中能促进上皮再生^[14]。T β 4 在体内和体外抑制细胞凋亡,其主要作用机制之一是阻断 TNF- α 诱导的炎症及相关的 NF- κ B 活化^[15]。Sosne 等^[16]的研究证明了 T β 4 在糖尿病角膜损伤修复模型中具有促进伤口愈合和抗炎作用。TNF- α 启动细胞信号传导途径基于 NF- κ B 信号通路的激活,T β 4 通过抑制 NF- κ B,从而抑制细胞中 TNF- α 的激活。Kim 等^[17]用 KIOM-79 对 7 周龄雄性糖尿病大鼠进行为期 13 周的灌胃处理,观察 AGEs、8-羟基脱氧鸟苷、NF- κ B、Bax 和 Bcl-2 在角膜组织中的表达情况,发现 KIOM-79 可降低糖尿病大鼠角膜组织中 AGEs 的蓄积,减轻角膜 DNA 氧化损伤、NF- κ B 活化和 Bax 过表达。该实验结果表明,KIOM-79

可通过抑制 AGEs/NF- κ B 信号通路,减轻氧化应激,达到预防角膜水肿和细胞凋亡的作用。为了研究神经生长因子(nerve growth factor, NGF)对葡萄糖诱导 HCECs 凋亡的影响, Park 等^[18]通过体外实验证实,高糖(>25 mmol/L)干预 HCECs 后,ROS 生成以及凋亡因子和炎症因子释放增加。NGF 处理后,ROS 激活受到抑制,膜联蛋白-PI 阳性细胞减少,caspase-3、bax、IL-1 β 和 TNF- α 表达量降低。

3.3 NF- κ B 信号通路与糖尿病角膜神经病变

3.3.1 NF- κ B 信号通路参与的炎症反应与糖尿病周围神经病变

糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)是糖尿病常见的慢性并发症之一。近年来的研究表明,高血糖主要通过 4 条代谢通路产生大量 ROS,活化 NF- κ B 信号通路调控炎症因子的大量表达是 DPN 病理生理过程的共同途径。微小 RNA-146a(microRNA-146a, miR-146a)是与炎症反应密切相关的 miRNA。Feng 等^[19]通过动物实验探讨了 miR-146a 在 DPN 炎症反应中的作用机制及其与 NF- κ B 信号通路的关系,发现 DPN 大鼠的坐骨神经传导速度和 miR-146a 表达水平较 2 型糖尿病大鼠和正常对照组大鼠明显降低,而 NF- κ B、IL-1 β 、TNF- α 的表达均显著高于其他 2 个组,NF- κ B 及其下游的炎症因子的表达水平与 miR-146a 的表达水平呈负相关,其表达水平与加重坐骨神经损伤的炎症反应密切相关。周围神经损伤引起的疼痛症状与 NF- κ B 诱发的炎症反应密切相关,而高血糖可以通过激活包括 NF- κ B 在内的多种转录因子,加重炎症反应并引起疼痛。Yousefzadeh 等^[20]也在链脲佐菌素(streptozocin, STZ)诱导的糖尿病大鼠中验证了 NF- κ B-miR-146a 负反馈循环的缺陷与糖尿病神经病变的发病机制有关。Li 等^[21]研究了鱼油对 STZ 诱导的糖尿病大鼠背根神经节(dorsal root ganglion, DRG)炎症的影响,发现与未处理的糖尿病大鼠相比,食用鱼油可以有效减轻 STZ 诱导的糖尿病大鼠痛觉过敏和异常疼痛,DRG 表现出炎症细胞因子和 NF- κ B 表达减少,说明 NF- κ B 与 DPN 的异常疼痛与痛觉过敏相关。Negi 等^[22]研究发现 IKK 抑制剂 SC-514 可通过抑制 NF- κ B 信号通路,在实验性糖尿病神经病变中发挥神经保护作用。该研究小组用 IKK 抑制剂 SC-514 处理 STZ 诱导的糖尿病大鼠,发现 SC-514 可增加糖尿病大鼠的神经血流量和传导速度,提高痛阈,降低坐骨神经中 NF- κ B 和及其下游炎症组分 TNF- α 、IL-6、诱导型一氧化氮合酶和环氧化酶 2 的表达,其可能参与糖尿病神经病变中神经功能和痛觉的改善。抑制 IKK 可以显著减少糖尿病的长期并发症,特别是 DPN 的发展。Ma 等^[23]用胰高血糖素样肽-1 受体(glucagon-like peptide-1 receptor, GLP-1R)激动剂利拉鲁肽治疗 STZ 诱导的糖尿病大鼠 DPN,结果显示与未用药组的糖尿病大鼠相比,治疗后的糖尿病大鼠坐骨神经髓鞘神经纤维密度部分恢复,迟发性运动神经传导速度和感觉神经传导速度明显改善,外周血 TNF- α 、IL-1、IL-6 mRNA 的表达水平明显降低,坐骨神经中 TNF、IL-6、IL-1、单核细胞趋化蛋白 1、细胞间黏附分子 1、NADPH 氧化酶 4 mRNA 的表达水平明显降低,神经鞘素和神经生长因子的 mRNA 表达量显著增加;p-p38 MAPK 和 NF- κ B 蛋白表达均明显被抑制,表明利拉鲁肽可以通过 p38

MAPK/NF- κ B 信号通路预防 STZ 诱导的 DPN 大鼠坐骨神经的功能障碍,GLP-1R 激动剂可能是减缓 DPN 进展的有效治疗方法。

3.3.2 NF- κ B 信号通路参与的细胞凋亡机制与 DPN

Kim 等^[24]用 STZ 诱导糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)小鼠模型,发现糖尿病视网膜组织中 NF- κ B 的表达水平明显高于正常对照组,且 NF- κ B 的表达水平与视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)凋亡呈正相关。Kim 等^[25]研究了 NF- κ B 的 O-谷丙酰化在 STZ 诱导糖尿病小鼠 RGCs 凋亡中的作用,糖尿病小鼠视网膜组织中 O-谷丙酰化和 OGT 蛋白表达水平升高,NF- κ B p65 亚基的 O-谷丙酰化水平高于正常对照组,并且用含有刺龙牙(一种乔木)提取物的食物喂养糖尿病小鼠,发现刺龙牙提取物通过下调 NF- κ B 的 O-谷丙酰化抑制糖尿病小鼠 RGCs 凋亡。Yue 等^[26]采用高糖(45 mmol/L)干预 24 h 的 DRG 神经元作为糖尿病神经病变的体外模型,测定细胞活力、ROS 水平和细胞凋亡,结果发现高糖通过增加细胞内 ROS 水平和激活 NF- κ B 信号通路,导致 NF- κ B、IL-6、TNF- α 和 caspase-3 的表达升高,Nrf2/HO-1 表达下降,显著增加 DRG 神经元凋亡。Leppin 等^[27]用角膜激光扫描共焦显微镜观察 STZ 诱导的 1 型糖尿病小鼠角膜发现,与对照组相比,DCs 密度增加,神经纤维密度随着糖尿病持续时间的延长而降低。高血糖会导致角膜 DCs 浸润,DCs 与支配角膜上皮的鼻下神经丛的直接接触可被认为是神经纤维损伤的触发因素,也是糖尿病角膜神经病变的促成因素。DCs 是抗原递呈细胞,DCs 的功能主要与其成熟状态有关。成熟的 DCs 可捕获和加工递呈外来抗原,激活初始型 T 细胞启动免疫反应;未成熟 DCs 能够诱导免疫耐受。NF- κ B 的活化在免疫细胞的产生、分化与成熟中必不可少,是共刺激分子 CD80 和 CD86 等表达的上游调控信号,而 CD80 和 CD86 等与 DCs 成熟密切相关^[28]。因此可以推测糖尿病角膜病变时,角膜神经纤维密度减少,DCs 密度增加与 NF- κ B 信号通路的作用机制有关。

3.3.3 糖尿病角膜神经病变与 DPN

支配角膜的神经属于神经末梢,来源于三叉神经眼支,糖尿病患者角膜神经病变是三叉神经节受损引起的退行性周围神经病变,因此糖尿病角膜神经病变属于 DPN 的一种,也是糖尿病角膜病变的重要发病机制之一。神经纤维对角膜起着重要的神经营养作用,其功能损伤可导致角膜上皮不愈合、持续缺损、神经营养性溃疡等^[29-30]。激光扫描共焦显微镜可以在透明角膜中观察到角膜神经,糖尿病患者角膜中央区域神经密度与对照组相比显著下降^[31],病程长的患者更为显著,并且可以代表 DPN 的早期表现^[32]。Byun 等^[33]研究发现,STZ 诱导的糖尿病大鼠角膜神经末梢和基底下神经丛的密度显著降低,角膜敏感性降低。目前关于糖尿病角膜神经病变的研究甚少,而且关于 NF- κ B 信号通路在糖尿病角膜神经病变的直接研究仍是空白,但是已有大量关于 NF- κ B 信号通路在 DPN 的研究,基于这些研究,可以推测 NF- κ B 信号通路参与了糖尿病角膜神经病变的病理生理过程,NF- κ B 信号通路在 DPN 中作用机制的研究方法、通过抑制 NF- κ B 信号通路治疗 DPN 的药物都可以用于糖尿病角膜神经病变的基础研究。

4 展望

目前, NF- κ B 信号通路在糖尿病角膜病变的研究主要集中在角膜上皮的炎症和上皮细胞的增生、凋亡方面, 角膜神经退行性改变方面的研究仍是空白, 但已有大量关于 NF- κ B 信号通路在 DR 和 DPN 等疾病作用机制中的研究, 以及大量涉及该信号通路的药物治疗 DR 和 DPN 的研究报道, 糖尿病角膜病变的病理生理过程与 DR、DPN 等疾病的发生机制存在许多共同点, 能够为 NF- κ B 信号通路在糖尿病角膜病变的作用机制研究提供理论依据。NF- κ B 在维持角膜内环境的稳态、调节炎症反应、免疫应答、角膜缘干细胞的增生和迁移等扮演重要的角色, 因此 NF- κ B 信号通路在糖尿病角膜病变的机制, 尤其在糖尿病角膜神经病变方面, 存在很大的研究空间。已有大量针对抑制 NF- κ B 信号通路的研究, 抑制 NF- κ B 的靶向药物具有广泛的应用前景, 如保护角膜功能, 控制角膜炎症, 抑制细胞凋亡, 促进角膜缘干细胞增生、分化和迁移等。角膜组织不是简单的分层结构, 上皮细胞生成的生长因子、神经元释放的神经肽和递质以及免疫系统的作用都涉及到 NF- κ B 信号通路, 糖尿病角膜病变的发病机制是多因素相互作用的结果, 需要结合具体疾病的情况综合考虑。因此, NF- κ B 信号通路在糖尿病角膜病变的具体作用机制及作为靶点的治疗价值仍有待更深入的研究。

参考文献

- [1] Kramerov AA, Saghizadeh M, Ljubimov AV. Adenoviral gene therapy for diabetic keratopathy: effects on wound healing and stem cell marker expression in human organ-cultured corneas and limbal epithelial cells [J/OL]. *J Vis Exp*, 2016, (11): e54058 [2018-06-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4841362/>. DOI: 10.3791/54058.
- [2] Xu Y, Liu L. Curcumin alleviates macrophage activation and lung inflammation induced by influenza virus infection through inhibiting the NF- κ B signaling pathway [J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2017, 11(5): 457-463. DOI: 10.1111/irv.12459.
- [3] Dufresne FE, Lucchetti M, Martin A, et al. Modulation of the NF- κ B signaling pathway by the HIV-2 envelope glycoprotein and its incomplete BST-2 antagonism [J]. *Virology*, 2018, 513: 11-16. DOI: 10.1016/j.virol.2017.09.024.
- [4] 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 [2018-06-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5380897/>. DOI: 10.1038/nutd.2017.4.
- [5] Wong VC, Bass VL, Bullock ME, et al. NF- κ B-chromatin interactions drive diverse phenotypes by modulating transcriptional noise [J]. *Cell Rep*, 2018, 22(3): 585-599. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.12.080.
- [6] Huxford T, Hoffmann A, Ghosh G. Understanding the logic of I κ B: NF- κ B regulation in structural terms [J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2011, 349: 1-24. DOI: 10.1007/82_2010_99.
- [7] Fusella F, Secll L, Busso E, et al. The IKK/NF- κ B signaling pathway requires Morgana to drive breast cancer metastasis [J/OL]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 1636 [2018-06-13]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5696377/>. DOI: 10.1038/s41467-017-01829-1.
- [8] Lin TH, Tamaki Y, Pajarinen J, et al. Chronic inflammation in biomaterial-induced periprosthetic osteolysis: NF- κ B as a therapeutic target [J]. *Acta Biomater*, 2014, 10(1): 1-10. DOI: 10.1016/j.actbio.2013.09.034.
- [9] Kim J, Kim CS, Sohn E, et al. Involvement of advanced glycation end products, oxidative stress and nuclear factor-kappa B in the development of diabetic keratopathy [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2011, 249(4): 529-536. DOI: 10.1007/s00417-010-1573-9.
- [10] de Vos LC, Boersema J, Hillebrands JL, et al. Diverging effects of diabetes mellitus in patients with peripheral artery disease and abdominal aortic aneurysm and the role of advanced glycation end-products: ARTERY study-protocol for a multicentre cross-sectional study [J/OL]. *BMJ Open*, 2017, 7(4): e012584 [2018-08-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5541445/>. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-012584.
- [11] Rzepka R, Dołęgowska B, Sałata D, et al. Soluble receptors for advanced glycation end products and receptor activator of NF- κ B ligand serum levels as markers of premature labor [J/OL]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2015, 15: 134 [2018-06-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4461927/>. DOI: 10.1186/s12884-015-0559-3.
- [12] Sharavana G, Joseph GS, Baskaran V. Lutein attenuates oxidative stress markers and ameliorates glucose homeostasis through polyol pathway in heart and kidney of STZ-induced hyperglycemic rat model [J]. *Eur J Nutr*, 2017, 56(8): 2475-2485. DOI: 10.1007/s00394-016-1283-0.
- [13] Kim J, Kim CS, Sohn E, et al. Involvement of advanced glycation end products, oxidative stress and nuclear factor-kappaB in the development of diabetic keratopathy [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2011, 249(4): 529-536. DOI: 10.1007/s00417-010-1573-9.
- [14] Zhang W, Nie L, Du L, et al. Topical treatment of corneal alkali burns with Gly-thymosin β 4 solutions and in situ hydrogels via inhibiting corneal neovascularization and improving corneal epidermal recovery in experimental rabbits [J]. *Burns*, 2017, 43(8): 1742-1747. DOI: 10.1016/j.burns.2017.05.002.
- [15] Ho JH, Chuang CH, Ho CY, et al. Internalization is essential for the antiapoptotic effects of exogenous thymosin beta-4 on human corneal epithelial cells [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48(1): 27-33. DOI: 10.1167/iovs.06-0826.
- [16] 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.
- [17] Kim J, Kim CS, Kim H, et al. Protection against advanced glycation end products and oxidative stress during the development of diabetic keratopathy by KIOM-79 [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2011, 63(4): 524-530. DOI: 10.1111/j.2042-7158.2010.01206.x.
- [18] Park JH, Kang SS, Kim JY, et al. Nerve growth factor attenuates apoptosis and inflammation in the diabetic cornea [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(15): 6767-6775. DOI: 10.1167/iovs.16-19747.
- [19] Feng Y, Chen L, Luo Q, et al. Involvement of microRNA-146a in diabetic peripheral neuropathy through the regulation of inflammation [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12: 171-177. DOI: 10.2147/DDDT.S157109.
- [20] Yousefzadeh N, Alipour MR, Soufi FG. Deregulation of NF- κ B-miR-146a negative feedback loop may be involved in the pathogenesis of diabetic neuropathy [J]. *J Physiol Biochem*, 2015, 71(1): 51-58. DOI: 10.1007/s13105-014-0378-4.
- [21] Li MY, Wang YY, Cao R, et al. Dietary fish oil inhibits mechanical allodynia and thermal hyperalgesia in diabetic rats by blocking nuclear factor- κ B-mediated inflammatory pathways [J]. *J Nutr Biochem*, 2015, 26(11): 1147-1155. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2015.05.005.
- [22] Negi G, Sharma SS. Inhibition of I κ B kinase (IKK) protects against peripheral nerve dysfunction of experimental diabetes [J]. *Mol Neurobiol*, 2015, 51(2): 591-598. DOI: 10.1007/s12035-014-8784-8.
- [23] Ma J, Shi M, Zhang X, et al. GLP-1R agonists ameliorate peripheral nerve dysfunction and inflammation via p38 MAPK/NF- κ B signaling pathways in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(5): 2977-2985. DOI: 10.3892/ijmm.2018.3509.
- [24] Kim SJ, Yoo WS, Choi M, et al. Increased O-GlcNAcylation of NF- κ B enhances retinal ganglion cell death in streptozotocin-induced diabetic retinopathy [J]. *Curr Eye Res*, 2016, 41(2): 249-257. DOI: 10.3109/02713683.2015.1006372.
- [25] Kim SJ, Kim MJ, Choi MY, et al. Aralia elata inhibits neurodegeneration by downregulating O-GlcNAcylation of NF- κ B in diabetic mice [J]. *Int*

- J Ophthalmol, 2017, 10 (8) : 1203-1211. DOI: 10. 18240/ijo. 2017. 08. 03.
- [26] Shi Y, Liang XC, Zhang H, et al. Combination of quercetin, cinnamaldehyde and hirudin protects rat dorsal root ganglion neurons against high glucose-induced injury through Nrf-2/HO-1 activation and NF- κ B inhibition [J]. Chin J Integr Med, 2017, 23 (9) : 663-671. DOI: 10. 1007/s11655-017-2405-0.
- [27] Leppin K, Behrendt AK, Reichard M, et al. Diabetes mellitus leads to accumulation of dendritic cells and nerve fiber damage of the subbasal nerve plexus in the cornea [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2014, 55 (6) : 3603-3615. DOI: 10. 1167/iov. 14-14307.
- [28] Fu RH, Liu SP, Chu CL, et al. Myricetin attenuates lipopolysaccharide-stimulated activation of mouse bone marrow-derived dendritic cells through suppression of IKK/NF- κ B and MAPK signalling pathways [J]. J Sci Food Agric, 2013, 93 (1) : 76-84. DOI: 10. 1002/jsfa. 5733.
- [29] Wang Y, Zhao X, Wu X, et al. microRNA-182 mediates Sirt1-induced diabetic corneal nerve regeneration [J]. Diabetes, 2016, 65 (7) : 2020-2031. DOI: 10. 2337/db15-1283.
- [30] 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.
- [31] Scarr D, Lovblom LE, Lovshin JA, et al. Lower corneal nerve fibre length identifies diabetic neuropathy in older adults with diabetes: results from the Canadian Study of Longevity in Type 1 Diabetes [J]. Diabetologia, 2017, 60 (12) : 2529-2531. DOI: 10. 1007/s00125-017-4439-4.
- [32] 王宏利, 樊东升, 张朔, 等. 角膜共焦显微镜对于痛性糖尿病神经病变早期诊断的价值 [J]. 中华医学杂志, 2014, 94 (33) : 2602-2606. Wang HL, Fan DS, Zhang S, et al. Early diagnosis of painful diabetic neuropathy by corneal confocal microscopy [J]. Nat Med J China, 2014, 94 (33) : 2602-2606.
- [33] 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/iov. 14-16259.

(收稿日期:2019-06-22 修回日期:2019-11-23)

(本文编辑:刘艳)

读者·作者·编者

本刊投稿方式

初次投稿作者请按照下列步骤投稿:登陆中华医学会网站 (<http://www.cma.org.cn>) → 点击页面右上角的“注册” → 选项注册账号 → 返回首页 → 点击页面右下方的“申请成为杂志作者”成为本刊作者进行投稿。投稿时请使用 Word 格式 (. doc 文件类型), 投稿后请注意自留原稿, 并保留论文相关的原始资料, 以备稿件修改补充所用。投稿后请从“业务中心”下载“中华医学会系列杂志论文投送介绍信及授权书(中文版)”, 填写有关项目并请每位作者亲笔签字, 加盖单位公章后寄 2 份至本刊编辑部, 其中作者签名顺序和作者单位署名名称应与投稿时文章中著录的相一致, 如有变更应由每位作者同意并请通信作者告知编辑部。投稿请注意: (1) 在非公开刊物发表的稿件、学术会议交流的文章、已用非中文文字期刊发表的文稿不属于一稿两投, 但投稿时应向编辑部说明, 非中文文字期刊已发表的文稿须征得首次发表期刊的同意。(2) 作者须告知与该研究有关的利益冲突, 如该研究被某机构资金资助的声明或与审稿人的利益关系。(3) 如涉及保密问题, 需附有关部门审查同意发表的证明。

本刊对中英文摘要的要求

论著或综述文稿正文请撰写中英文摘要。原创性论著文稿要求为结构式摘要, 包括背景 (Background)、目的 (Objective)、方法 (Methods)、结果 (Results) 和结论 (Conclusions) 5 个要素, 摘要应能够回答以下问题: (1) 为什么进行这项研究。(2) 主要用什么方法进行的研究。(3) 获得什么主要结果。(4) 通过研究得出什么结论等。其中背景部分请概括本课题所涉及的研究内容及亟待解决的问题。目的部分为本课题对上述提出问题设立的目标。方法部分应提供研究对象、样本量、分组情况、各组的干预情况、与研究相适应的观察或检测指标, 获得结局指标的手段和设备等。临床研究请说明是前瞻性研究、回顾性研究还是观察性研究。结果部分请客观描述研究的主要发现, 包括主要的形态学检查表现、相关的关键性或主要的量化资料以及相应的统计学比较结果, 须写明统计学量值及其概率值。结论部分请提出与本研究论据直接相关的、必然的推论, 避免得出过度推测性、评价性和扩大化的结论。摘要请用第三人称客观表述, 不列图表, 不引用文献, 不加评论和解释。英文摘要应与中文摘要内容相对应, 但为了对外交流的需要, 可以略详细。英文摘要应包括论文题名 (正体) 及全部作者姓名 (汉语拼音, 姓在前, 首字母大写, 名在后, 首字母大写, 双字连写。如: Yin Xiaohui)、标准化的单位名称、城市名称 (汉语拼音)、邮政编码及国家名称 (全部为斜体)。并请在另起一行处提供通信作者姓名的汉语拼音和 Email 地址, 如 *Corresponding author: Yin Xiaohui, Email: xiaohuih@126.com*。专家述评或综述类文稿请撰写指示性中英文摘要, 摘要内容应包含研究涉及的概念、研究的目的、综述资料的来源、复习的文献量、研究的新发现或应用领域、综合的结果和结论及其意义等必要的信息。

研究论文为前瞻性研究者应在中英文摘要结束处提供临床试验注册号, 以“临床试验注册 (Trial registration)”为标题, 提供注册机构名称和注册号。前瞻性临床研究的论著摘要应注明遵循 CONSORT 声明 (Consolidated Standards of Reporting Trials) (<http://www.consort-standart.org/home>)。

(本刊编辑部)