

# 糖尿病性角膜病变发病机制的研究进展

吴蓉, 陆晓和

引用: 吴蓉, 陆晓和. 糖尿病性角膜病变发病机制的研究进展. 国际眼科杂志 2020;20(1):61-64

作者单位: (510280) 中国广东省广州市, 南方医科大学珠江医院眼科

作者简介: 吴蓉, 女, 在读博士研究生, 研究方向: 眼表、眼底疾病。

通讯作者: 陆晓和, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 角膜病、白内障. luxhg@126.com

收稿日期: 2019-06-13 修回日期: 2019-11-26

## 摘要

糖尿病性角膜病变(diabetic keratopathy, DK)是糖尿病在眼部的常见并发症之一,其主要临床表现包括干眼症、点状角膜炎、角膜上皮再生迟缓、反复的上皮糜烂、角膜知觉减退和角膜水肿等,主要发病机制为糖基化反应、多元醇通路和蛋白酶改变等。本文就糖尿病角膜病变的主要临床表现相对应的发病机制进行综述,以期对临床治疗提供新思路。

**关键词:** 糖尿病; 角膜病变; 临床表现; 发病机制; 醛糖还原酶途径

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.1.14

## Research progress in pathogenesis of diabetic keratopathy

Rong Wu, Xiao-He Lu

Department of Ophthalmology, Southern Medical University Zhujiang Hospital, Guangzhou 510280, Guangdong Province, China

**Correspondence to:** Xiao-He Lu. Department of Ophthalmology, Southern Medical University Zhujiang Hospital, Guangzhou 510280, Guangdong Province, China. luxhg@126.com

Received:2019-06-13 Accepted:2019-11-26

## Abstract

• Diabetic keratopathy is one of the common complications of diabetes in the eye, the main clinical manifestations include dry eye diseases, punctate keratitis, slow regeneration of cornea epithelial, recurrent epithelial erosions, degeneration of corneal sensitivity and corneal edema. The main pathogenesis is AGES, polyol pathway, the changes of proteinases, etc. This article mainly reviews the pathogenesis of its main clinical manifestations, expect to provide new ideas for clinical treatment.

• **KEYWORDS:** diabetics; keratopathy; clinical manifestations; pathogenesis; aldose reductase pathway

**Citation:** Wu R, Lu XH. Research progress in pathogenesis of diabetic keratopathy. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2020;20(1):61-64

## 0 引言

糖尿病是一组由多种因素导致胰岛素分泌不足和(或)其生物作用缺陷、以静脉血浆葡萄糖含量升高为临床特征的代谢性疾病。根据2010年的调查显示,在20岁以上的人群中,糖尿病的患病率高达9.7%,其中大部分患者出现了眼部的并发症,据报道有47%~64%的糖尿病患者会出现糖尿病性角膜病变(diabetic keratopathy, DK)<sup>[1]</sup>。DK是由Schultz最先提出并命名,分为原发性DK和继发性DK,原发性是指糖尿病本身引起的角膜病变,继发性是指糖尿病患者行眼部手术后引起的角膜并发症<sup>[2]</sup>。本文主要讨论原发性DK,虽然原发性DK的发病机制尚未完全阐明,但多年来国内外学者已对其进行了大量的实验性和应用性研究,并取得了一定的进展,以下就原发性DK的主要临床表现相对应的发病机制进行综述。

### 1 糖尿病性角膜病变的临床表现

**1.1 干眼症** 干眼症发病机制包括泪膜不稳定、泪液渗透压升高、眼表炎症和损害、神经感觉异常等<sup>[3]</sup>。有资料显示糖尿病患者中干眼症的发病率约52.8%<sup>[2]</sup>,干眼症在糖尿病患者中的发病率与糖尿病患者年龄、病程和血糖控制情况以及是否存在糖尿病视网膜病变有一定的相关性<sup>[3-4]</sup>。

**1.2 角膜上皮损伤** 包括上皮再生迟缓、浅层点状角膜炎、反复的上皮糜烂、无菌性溃疡、上皮通透性增加等<sup>[5]</sup>。

**1.3 角膜知觉减退** 角膜神经主要是由三叉神经眼支的感觉神经纤维组成,同时也存在少量肾上腺素能和乙酰胆碱能植物神经纤维<sup>[6]</sup>,糖尿病引起的角膜神经病变可导致角膜知觉减退。文献报道糖尿病患者平均中央角膜知觉显著低于正常对照组<sup>[7]</sup>。

**1.4 角膜中央厚度增加** 国内外许多研究者对正常人和糖尿病患者的角膜中央厚度进行测量,结果显示糖尿病患者角膜中央厚度增加<sup>[8-9]</sup>。

### 2 发病机制

#### 2.1 干眼症发病机制

**2.1.1 泪液分泌减少** Alves等<sup>[10]</sup>发现糖尿病小鼠泪液重量的减少与泪腺结构的改变有关。目前国内关于DK引起的泪液减少的发病机制为:(1)醛糖还原酶途径:在高血糖的状态下,葡萄糖在增强的醛糖还原酶作用下转换为山梨醇和果糖<sup>[11]</sup>。山梨醇在细胞内的累积导致副泪腺细胞发生渗透性水肿,从而泪液基础分泌量减少<sup>[12]</sup>;(2)糖尿病周围神经病变可通过影响支配泪腺分泌的神经造成泪液分泌减少,角膜知觉能力减退引起泪液反射性分泌减少<sup>[7]</sup>;(3)高血糖可导致睑板腺上皮细胞凋亡引起泪膜脂质层减少,从而促进干眼的发生<sup>[13]</sup>。

**2.1.2 泪膜成分的改变** 有研究显示糖尿病患者泪液中的炎症因子 IL-1 $\beta$  及 TNF- $\alpha$  的表达增高<sup>[10,14]</sup>,提示炎症在 DK 患者干眼症的发生起到了重要作用。除炎症因子的改变外,泪液中的 P 物质和胰岛素也发生了变化,它们具有提供营养支持、促进泪腺新陈代谢的作用,它们的减少促进了 DK 干眼症的发生<sup>[13]</sup>。

**2.1.3 眼表地形改变** 糖尿病可导致角膜发生相应的形态学变化<sup>[15-16]</sup>,眼表地形改变可导致泪膜分布不均从而导致干眼症的发生,但目前相关临床与基础实验研究较少,且存在一定争议<sup>[17]</sup>,我们需要进一步研究其中的关系。

## 2.2 角膜知觉减退的发病机制

**2.2.1 醛糖还原酶途径** 山梨醇在 Schwann 细胞中的积聚产生机械压迫和毒性作用损害神经轴突,从而导致了神经传导速度的下降,同时山梨醇在细胞内聚集造成肌醇大量的减少,蛋白激酶 C 活性下降,Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶的活性下降,一方面导致细胞内 Na<sup>+</sup> 含量增高,细胞水肿,神经细胞脱髓鞘改变;另一方面经膜 Na<sup>+</sup> 浓度降低,神经传导速度减慢<sup>[1-2]</sup>。醛糖还原酶途径活性增加也导致 NADPH 消耗增加,使还原型谷胱甘肽生成减少,组织的抗氧化能力降低,自由基的清除减少,引起细胞损伤;且 NADH/NAD 比值增加又阻止了糖酵解途径中 3-磷酸甘油醛向 1,3-二磷酸甘油酸的转化,影响组织能量代谢,造成细胞相对缺氧<sup>[1]</sup>。

**2.2.2 糖基化作用** 晚期糖基化终末产物 (advanced glycation end-products, AGEs) 是蛋白质、氨基酸、脂类或核酸等物质的游离氨基与还原糖的羰基经过缩合、重排、裂解及氧化修饰等一系列反应后形成的一类稳定的终末产物的总称,糖尿病患者的病理性高血糖可加速糖基化反应。有研究显示 AGEs 可促进体外培养的 Schwann 细胞和神经细胞的凋亡,扰乱神经细胞轴浆运输,导致轴突变性萎缩<sup>[18]</sup>;经糖基化修饰的 Schwann 细胞髓磷脂蛋白易被巨噬细胞识别吞噬,引起神经纤维节段性脱髓鞘等,但目前尚无 AGEs 与糖尿病角膜神经病变相关性的直接性研究。

**2.2.3 免疫机制** 免疫机制促进了糖尿病角膜神经病变的发生和进展。研究发现糖尿病性角膜病变患者存在相关免疫功能紊乱、神经细胞损伤及神经轴索萎缩和消失,致使神经细胞内抗原蛋白漏出,进一步激活免疫系统,产生神经自身抗体,最终导致神经细胞凋亡<sup>[19]</sup>。除以上作用机制外,高糖环境下角膜神经营养因子的减少也可导致糖尿病性角膜神经病的病变的发生。

**2.3 糖尿病角膜上皮损伤的机制研究** 糖尿病患者会出现角膜上皮细胞层数减少、基底膜增厚、基底膜脆弱性增加、成分改变等<sup>[20-21]</sup>。

**2.3.1 糖基化** AGEs 主要有两种致病机制 (非受体介导和受体介导两种途径),糖基化终末产物羧甲基赖氨酸 (N $\epsilon$ -carboxymethyl lysine, CML) 沉积于糖尿病患者角膜上皮基底膜,造成角膜上皮细胞基底膜的增厚及锚原纤维减少等,糖基化的层黏连蛋白和纤维连接蛋白对角膜上皮细胞黏附作用较差<sup>[22-23]</sup>,同时也减少了角膜上皮细胞的移行能力;另一方面,AGEs 与 AGEs 受体 (RAGE) 的结合促进了细胞内活性氧 (ROS) 的生成,活化了细胞内 c-Jun 氨

基末端激酶和 p38 丝裂原活化蛋白激酶信号通路,从而加速了角膜上皮细胞的凋亡<sup>[18,24-25]</sup>。

**2.3.2 醛糖还原酶途径** 增强的醛糖还原酶可破坏细胞内正常的 K<sup>+</sup>/Na<sup>+</sup> 比例而造成细胞的结构和完整性受损,且同时损伤机体氧化还原系统和神经组织,影响能量的代谢障碍,造成角膜上皮细胞相对缺氧<sup>[11,26]</sup>,还可通过影响基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 的表达促进角膜上皮的损伤<sup>[27]</sup>。目前关于使用 ARI 药物治疗 DK 的临床试验较少,可以进一步探究 ARI 在 DK 中的治疗作用。

**2.3.3 蛋白水解酶** 蛋白水解酶包括 MMPs、纤溶酶原激活物 (serpine) 等,在胚胎发育、凝血、创口愈合和组织重塑中起着重要的作用<sup>[28]</sup>。

MMPs 能降解细胞外基质的几乎所有成分<sup>[29]</sup>,角膜上皮细胞、基质中的成纤维细胞和内皮细胞均可合成和分泌 MMPs,且有研究显示糖尿病可促进 MMPs 的表达<sup>[30-31]</sup>。MMPs 可降解角膜上皮基底膜的成分从而促进角膜上皮的损伤<sup>[30-33]</sup>。有研究发现半乳糖喂养的小鼠角膜上皮内 MMP-10 明显增加,且伴有整合素  $\alpha 3\beta 1$  的减少,在 MMP-10 降至正常时,整合素  $\alpha 3\beta 1$  也恢复至正常<sup>[30-31]</sup>,说明了基底膜成分的改变可能是由于 MMPs (特别是 MMP-10) 介导的蛋白降解导致的。关于糖尿病性角膜中 MMPs 表达增加的机制,目前有相关研究证实是某些生长因子、细胞因子的异常活动和 AGEs 表达升高的作用,但具体作用机制尚未明确<sup>[32]</sup>。

Serpine 是一种丝氨酸蛋白酶抑制剂,主要抑制尿激酶纤溶酶原激活剂 (uPA),而 uPA 与细胞迁移和黏附所需的细胞外蛋白水解过程有关<sup>[34]</sup>。在角膜创伤愈合过程中 serpine-1 表达会升高,促进角膜上皮细胞黏附和移行<sup>[35-36]</sup>,有研究显示糖尿病角膜上皮创伤修复过程中 serpine-1 的表达较正常角膜上皮修复组少,且对糖尿病组使用 serpine-1 后角膜修复速度加快,说明 serpine-1 的缺乏可能导致了糖尿病角膜上皮修复迟缓,为 DK 提供了治疗方法<sup>[37-38]</sup>。

**2.3.4 生长因子** 生长因子是指存在于生物体内,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。(1)表皮生长因子 (EGF): EGF 在角膜损伤后与角膜缘干细胞膜上 EGFR 结合,促进角膜上皮、基质细胞的快速分化和增殖<sup>[29]</sup>,EGFR 信号在糖尿病角膜中表达明显下降可能延缓糖尿病角膜上皮的修复。(2)肝细胞生长因子 (HGF): HGF 主要是由角膜上皮细胞产生,其受体由角膜基质细胞产生,Chandrasekher 等<sup>[39]</sup> 研究者发现 HGF 通过对细胞周期的调控可修复难治愈的角膜上皮损伤, Ljubimov 等研究者检测到了糖尿病患者中 HGF 的上调,但其受体表达降低,通过上调其受体的表达,糖尿病角膜上皮的修复得到了明显的改善。(3)阿片类生长因子 (OGF): 内源性阿片物质是类生长抑制因子, OGF 与 OGFR 通过抑制或减缓细胞 DNA 的合成延缓了角膜上皮的增殖和创伤愈合<sup>[5]</sup>,在糖尿病患者和肥胖的老鼠中都出现了 OGF 的升高<sup>[40]</sup>。(4)胸腺素  $\beta 4$  (T $\beta 4$ ): T $\beta 4$  是一种淋巴生长因子,主要存在于角膜上皮中, T $\beta 4$  通过促进 MMP-2 和 MMP-9 的表达促进角膜上皮的修复,通过抑制 NF- $\kappa B$  的表达抑制炎症反应<sup>[41-42]</sup>, Saghizadeh 等<sup>[43]</sup> 发

现在糖尿病角膜中 T $\beta$ 4 含量明显减少。除了以上因子,有研究显示纤维母细胞生长因子(FGF)、胰岛素生长因子(IGF)、角质细胞生长因子(KGF)等与DK的发生也具有相关性<sup>[29]</sup>。

糖尿病角膜上皮病变的发生除了以上机制,还可能与 microRNA<sup>[44-46]</sup>、甘油二酯-蛋白激酶 P 通路、某些信号分子有关,但这些机制都不是单独作用的,它们共同作用导致糖尿病角膜上皮病变的发生。

## 2.4 角膜中央厚度增加的发病机制

**2.4.1 胶原交联** 有研究显示,糖尿病是圆锥角膜和开角型青光眼的保护因子,这可能与DK导致的角膜基质层胶原交联增加了角膜的硬度和厚度有关<sup>[47]</sup>。角膜基质层是非酶糖基化的靶点<sup>[48]</sup>,且 Brummer 等<sup>[49]</sup>研究发现,糖基化抑制剂的使用抑制了角膜基质层的胶原交联,说明糖基化促进了角膜基质层的胶原交联<sup>[50]</sup>。

**2.4.2 基质含水量增加** 角膜基质厚度的增加多是由于分布在胶原纤维之间的黏多糖吸水膨胀成凝胶状态,这与内皮细胞的密度和形态有很大关系,多元醇途径造成了内皮细胞渗透压升高,降低了 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶泵功能,同时也造成了内皮细胞肌醇的丧失,这些共同作用导致了角膜内皮细胞功能障碍,进而造成角膜水肿。F-肌动蛋白参与维持内皮细胞的形态和屏障功能, Kim 等<sup>[51]</sup>发现DK患者的内皮细胞的F-肌动蛋白纤维异常。另外DK患者角膜细胞长期处于缺氧状态,从而导致无氧糖酵解增加,产生的乳酸增加,亦可引起角膜水肿<sup>[2]</sup>。

## 3 讨论和展望

糖尿病已经成为全球范围内的公共性疾,其并发症对糖尿病患者的生活质量产生了巨大影响,导致患者就医频率和医疗费用逐年增长,加重患者及其家庭的医疗负担,尽管DK发病率较高,但仍未受到临床医生相应的重视,希望在以后的临床工作中,临床医生能对DK有更进一步的认识。本文主要就原发性DK的主要临床表现和发病机制进行了综述,但内容较为局限且认识不够深刻,且未对其治疗方法进行综述,希望能在以后的研究中弥补不足。

### 参考文献

- Lyu Y, Zeng X, Li F, et al. The effect of the duration of diabetes on dry eye and corneal nerves. *Cont Lens Anterior Eye* 2019; 42(4): 380-385
- Zhu L, Titone R, Robertson DM. The impact of hyperglycemia on the corneal epithelium: Molecular mechanisms and insight. *Ocul Surf* 2019; 17(4):644-654
- Kuo YK, Lin IC, Chien LN, et al. Dry Eye Disease: A Review of Epidemiology in Taiwan, and its Clinical Treatment and Merits. *J Clin Med* 2019;8(8):1227
- 周玉梅,王应利,靳杨扬,等. 2型糖尿病患者干眼的临床特征与糖尿病病情相关分析. *国际眼科杂志* 2017;17(8):1590-1592
- 王一鸥,段国平. 2型糖尿病患者不同视网膜病变程度下眼表及角膜病变的临床研究. *国际眼科杂志* 2019;19(1):104-106
- 陈基黎. 角膜神经纤维形态参数变化在早期 T2DM 视网膜病变的应用价值. *北华大学学报(自然科学版)* 2018;19(4):507-510
- 刘小伟,庞国祥. 糖尿病患者角膜知觉测定和共焦显微镜观察. *中华眼科杂志* 2015;(10):61-64
- Elsobky H, Farid F, El-Sayed E. Corneal endothelial and central corneal thickness changes in patients with type II diabetes mellitus. *Menoufia Med J* 2018;31(4):1317-1323

- Akinci A, Bulus D, Aycan Z, et al. Central corneal thickness in children with diabetes. *J Refract Surg* 2019;25(11):1041-1044
- Alves M, Calegari VC, Cunha DA, et al. Increased expression of advanced glycation end-products and their receptor, and activation of nuclear factor kappa-B in lacrimal glands of diabetic rats. *Diabetologia* 2005;48(12):2675-2681
- 杨喆,左联,姚天爵. 醛糖还原酶抑制剂和糖尿病并发症. *国外医学药学分册* 1998;26(4):217-222
- Fujishima H, Shimazaki J, Yagi Y, et al. Improvement of corneal sensation and tear dynamics in diabetic patients by oral aldose reductase inhibitor ONO-2235: a preliminary study. *Cornea* 1996;15(4):368-375
- Han SB, Yang HK, Hyon JY. Influence of diabetes mellitus on anterior segment of the eye. *Clin Interv Aging* 2019;14:53-63
- 崔红,李正日,孙丽霞,等. 炎症因子在糖尿病性干眼患者中的表达变化及其意义. *眼科新进展* 2018;38(7):651-655
- 张梅爱. 高糖环境对角膜上皮修复和角膜缘干细胞活性影响的实验研究. 青岛大学 2012
- 陈剑,黄建艳,唐福星,等. 糖尿病早期角膜组织的超微结构变化. *中国病理生理杂志* 2003;19(7):942-945
- Yin J, Huang J, Chen C, et al. Corneal complications in streptozocin-induced type I diabetic rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(9): 6589-6596
- 但婧,周庆军,谢立信. 晚期糖基化终末产物与糖尿病角膜病变关系的研究进展. *中华眼科杂志* 2018;54(6):475-480
- 宋晓辉,李全民. 聚腺苷二磷酸核糖聚合酶、离子通道和自身免疫与糖尿病周围神经病变的研究进展. *中国糖尿病杂志* 2015;23(7):657-659
- 蓝婕. miR-106a-STAT3/IL-6R 通路调控角膜缘干细胞活化的机制研究. 青岛大学 2016
- 竺向往,戴锦晖,褚仁远. 角膜上皮细胞基底膜的研究进展. *眼科研究* 2007;25(6):469-472
- Zhu Y, Lan F, Wei J, et al. Influence of dietary advanced glycation end products on wound healing in nondiabetic mice. *J Food Sci* 2011;76(1):T5-10
- Kaji Y. Prevention of diabetic keratopathy. *Br J Ophthalmol* 2005;89(3):254-255
- 张姗姗,王彦,李德东,等. NADH 和 NADPH 代谢和功能的研究进展. *第二军医大学学报* 2011;32(11):1239-1243
- Shi L, Chen H, Yu X, et al. Advanced glycation end products delay corneal epithelial wound healing through reactive oxygen species generation. *Mol Cell Biochem* 2013;383(1-2):253-259
- 潘晓辉. 醛糖还原酶与糖尿病性角膜病变关系的研究进展. 第十二届全国眼外伤眼整形暨眼眶疾病学术会议论文集 2005:73
- Takamura Y, Matsumoto T, Tomomatsu T, et al. Aldose reductase inhibitor counteracts the enhanced expression of matrix metalloproteinase-10 and improves corneal wound healing in galactose-fed rats. *Mol Vis* 2013;19:2477-2486
- Ljubimov AV. Diabetic complications in the cornea. *Vision Res* 2017; 10(139):138-152
- 陈奔,李雅嘉,王华,等. 生长因子在糖尿病角膜病变的作用. *临床与病理杂志* 2016;36(9):1457-1462
- 陈晓玲,高晓唯. 基质金属蛋白酶在角膜疾病中的研究进展. *医学综述* 2009;15(22):3373-3375
- 贾洪真,彭秀军. 基质金属蛋白酶对圆锥角膜的影响. *国际眼科杂志* 2016;16(9):1644-1647
- Ljubimov AV, Huang ZS, Huang GH, et al. Human corneal epithelial basement membrane and integrin alterations in diabetes and diabetic retinopathy. *J Histochem Cytochem* 1998;46(9):1033-1041
- Saghizadeh M, Brown DJ, Castellon R, et al. Overexpression of matrix metalloproteinase-10 and matrix metalloproteinase-3 in human diabetic

corneas: a possible mechanism of basement membrane and integrin alterations. *Am J Pathol* 2001;158(2):723-734

34 李天时,郭振丰,其力木格,等.SERPINE 家族在纤维化疾病中作用的研究进展. *现代生物医学进展* 2017;17(22):4391-4393,4267

35 Tervo T, Tervo K, van Setten GB, et al. Plasminogen activator and its inhibitor in the experimental corneal wound. *Exp Eye Res* 1989;48(3):445-449

36 Wang Z, Sosne G, Kurpakus-Wheater M. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) stimulates human corneal epithelial cell adhesion and migration *in vitro*. *Exp Eye Res* 2005;80(1):1-8

37 Sun H, Mi X, Gao N, et al. Hyperglycemia-suppressed expression of Serpin1 contributes to delayed epithelial wound healing in diabetic mouse corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(5):3383-3392

38 Takizawa F, Mizutani S, Ogawa Y, et al. Glucose-independent persistence of PAI-1 gene expression and H3K4 tri-methylation in type 1 diabetic mouse endothelium: implication in metabolic memory. *Biochem Biophys Res Commun* 2013;433(1):66-72

39 Chandrasekher G, Pothula S, Maharaj G, et al. Differential effects of hepatocyte growth factor and keratinocyte growth factor on corneal epithelial cell cycle protein expression, cell survival, and growth. *Mol Vis* 2014;20:24-37

40 McLaughlin PJ, Sassani JW, Klocek MS, et al. Diabetic keratopathy and treatment by modulation of the opioid growth factor (OGF)-OGF receptor (OGFr) axis with naltrexone: a review. *Brain Res Bull* 2010;81(2-3):236-247

41 Li X, Jiang ZX, Hao P, et al. Protective effect of thymosin  $\beta$ 4 against oxidative damage in cultured rabbit corneal epithelial cells. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2013;49(8):716-722

42 龙安华,李明,王晓坤,等.胸腺素  $\beta$ 4 促进角膜损伤修复研究现状. *眼科新进展* 2010;30(6):597-600

43 Saghizadeh M, Kramerov AA, Tajbakhsh J, et al. Proteinase and growth factor alterations revealed by gene microarray analysis of human diabetic corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(10):3604-3615

44 Winkler MA, Dib C, Ljubimov AV, et al. Targeting miR-146a to treat delayed wound healing in human diabetic organ-cultured corneas. *PLoS One* 2014;9(12):e114692

45 Funari VA, Winkler M, Brown J, et al. Differentially expressed wound healing-related microRNAs in the human diabetic cornea. *PLoS One* 2013;8(12):e84425

46 岑超,周善璧.microRNA 在角膜新生血管中的研究进展. *国际眼科杂志* 2015;15(3):445-447

47 Wojcik KA, Blasiak J, Szaflik J, et al. Role of biochemical factors in the pathogenesis of keratoconus. *Acta Biochimica Polonica* 2014;61(1):55-62

48 Kumar N, Pop-Busui R, Musch DC, et al. Central Corneal Thickness Increase Due to Stromal Thickening With Diabetic Peripheral Neuropathy Severity. *Cornea* 2018;37(9):1138-1142

49 Brummer G, Littlechild S, McCall S, et al. The role of nonenzymatic glycation and carbonyls in collagen cross-linking for the treatment of keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(9):6363-6369

50 Ozdamar Y, Cankaya B, Ozalp S, et al. Is there a correlation between diabetes mellitus and central corneal thickness? *J Glaucoma* 2010;19(9):613-616

51 Kim EK, Geroski DH, Holley GP, et al. Corneal endothelial cytoskeletal changes in F-actin with aging, diabetes, and after cytochalasin exposure. *Am J Ophthalmol* 1992;114(3):329-335