

糖尿病角膜上皮维持稳态的机制探究

李秋玉*, 彭佳欣*, 邵毅

引用: 李秋玉, 彭佳欣, 邵毅. 糖尿病角膜上皮维持稳态的机制探究. 国际眼科杂志 2020;20(11):1889-1893

基金项目: 国家自然科学基金(No.81660158); 江西省青年科学基金(No.20151BAB215016, 20161ACB21017); 江西省科技计划项目(No.20151BBG70223)

作者单位: (330006) 中国江西省南昌市, 南昌大学第一附属医院眼科

*: 李秋玉和彭佳欣对本文贡献一致。

作者简介: 李秋玉, 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 角膜病、眼表疾病; 彭佳欣, 女, 在读本科, 研究方向: 角膜病、眼表疾病。

通讯作者: 邵毅, 男, 毕业于中山大学, 博士, 主任医师, 副主任, 赣江学者, 研究方向: 角膜病及眼表疾病. freebee99@163.com

收稿日期: 2019-12-25 修回日期: 2020-10-10

摘要

角膜病变与糖尿病存在密切联系, 严重者可对视力构成威胁。目前, 对糖尿病性角膜病变的治疗重点是预防感染和促进最佳的愈合环境。从细胞层次全面地理解病变发展过程对于识别和开发潜在的治疗药物至关重要。本文综述糖尿病性角膜上皮发生紊乱的现象以及其后续维持稳态的机制, 并讨论其合理性。

关键词: 角膜上皮; 糖尿病; 生长因子; 基膜

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2020.11.10

Study on the mechanism of maintaining homeostasis of corneal epithelium in diabetic patients

Qiu-Yu Li*, Jia-Xin Peng*, Yi Shao

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No. 81660158); Youth Science Foundation of Jiangxi Province (No.20151BAB215016, 20161ACB21017); Science and Technology Project of Jiangxi Province (No.20151BBG70223)

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Co-first authors: Qiu-Yu Li and Jia-Xin Peng

Correspondence to: Yi Shao. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. freebee99@163.com

Received: 2019-12-25 Accepted: 2020-10-10

Abstract

• Keratopathy is closely related to diabetes, and severe cases pose a threat to vision. At present, the treatment of

diabetic keratopathy focuses on preventing infection and promoting the optical healing environment. A comprehensive understanding of disease progression from the cellular level is essential for identifying and developing potential therapeutic agents. This article reviews the phenomenon of diabetic corneal epithelium disorder and its subsequent maintenance of homeostasis, and discusses its rationality.

• **KEYWORDS:** corneal epithelial; diabetes; growth factors; basement membrane

Citation: Li QY, Peng JX, Shao Y. Study on the mechanism of maintaining homeostasis of corneal epithelium in diabetic patients. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020;20(11):1889-1893

0 引言

2型糖尿病(T2DM)的特点是胰岛素调节紊乱和血糖控制受损^[1]。目前T2DM被认为是一种全球性的流行病, 全球有超过4亿人患有T2DM^[2]。血糖自动调节功能的减弱会引发心血管疾病、肾病和神经病变等一系列严重的健康问题^[3-4]。血糖失调容易使眼睛出现多种并发症, 人们研究最为深入的是糖尿病性视网膜病变。由于慢性高血糖导致视网膜缺血, 促进脆弱血管的增生, 从而最终导致视网膜损伤, 增加视网膜脱离的风险。除了视网膜损伤, 糖尿病患者还易患青光眼和白内障^[5-6]。此外, 干眼是与糖尿病患者相关的一种共病状态, 可进一步加重眼表损害^[7]。

角膜上皮是天然免疫系统的第一道防线, 保护眼睛免受微生物入侵。角膜上皮的独特之处在于它是无血管的。因此, 角膜上皮不直接从血液吸收葡萄糖, 而是通过房水吸收葡萄糖。葡萄糖也存在于泪液中, 但泪液中的葡萄糖水平远低于房水和血清中的葡萄糖水平^[8]。在糖尿病患者中, 角膜上皮暴露在高水平的葡萄糖中。除了慢性高血糖外, 角膜还会受到高度的炎症和氧化应激的影响^[9]。角膜并发症是很常见的, 存在于40%~70%的糖尿病患者中^[4,10]。糖尿病性角膜病变的并发症包括: 从浅表性点状角膜炎到复发性角膜糜烂和持续性上皮缺损。后者的特征是基底膜的丧失和基质溃疡。在疾病控制不佳的情况下, 角膜上皮的屏障功能会逐渐减弱, 浅表性点状角膜炎正是在角膜上皮的紧密屏障功能受到破坏时发生的。糖尿病患者由于基底神经丛感觉神经纤维密度降低, 其角膜敏感度也降低^[11]。角膜神经支配的丧失被认为是基底角膜上皮细胞被破坏和角膜上皮变薄的基础。

角膜损伤后, 需要高效和高度协调的伤口愈合机制以保持其透明和恢复屏障功能, 位于边缘基底的干细胞可

以提供必要的细胞来补充受损的上皮细胞^[12]。上皮细胞修复初始的潜伏期以细胞脱落和基底层重组为特征。随后的细胞迁移和增殖的线性愈合阶段导致伤口闭合。基于分子水平的修复过程是复杂的,部分受生长因子、同源受体及其下游效应通路的调控。越来越多的证据表明,类似于糖尿病,细胞外富含葡萄糖的培养可以诱导细胞高血糖状态,改变这些通路中的关键因子的表达。本篇综述将总结目前对于高血糖对角膜上皮调节稳态和修复创伤的分子机制的影响的认识,并进一步讨论这些机制中相关通路作为靶点用于治疗和保护糖尿病患者角膜的潜力。

1 糖尿病性角膜上皮维持稳态的可能机制

1.1 EGFR 介导 ERK 和 PI3K/Akt 的磷酸化

表皮生长因子受体(EGFR)在维持上皮细胞的存活、增殖和分化方面有着广泛的作用。EGFR 通过与配体结合二聚后触发自磷酸化和下游信号通路的启动^[13]。角膜上皮损伤后,表皮生长因子受体有明显的代偿性升高,其下游效应因子磷酸化,包括细胞外信号调节激酶(ERK)和磷酸肌醇-3 激酶(PI3K)/Akt,以促进伤口愈合^[14]。

与体外研究一致,Yu 等证明了 1 型糖尿病链脲佐菌素(STZ)大鼠角膜上皮中 EGFR 介导的 PI3K/Akt 磷酸化减少^[15]。B 淋巴细胞瘤-2 基因(Bcl-2)相关死亡启动子(BAD)是 Akt 下游的促凋亡蛋白,并在 ERK 和 Akt 磷酸化时失活。EGFR 信号转导的减少使 BAD 的活性增强,从而导致细胞增殖减少和伤口愈合明显受损的促凋亡状态。PI3K/Akt 途径也参与促进细胞迁移。在糖尿病大鼠角膜中,弱磷酸化 Akt 在基底上皮细胞中明显存在。这一发现与报道的伤口愈合延迟一致^[15]。

1.2 抑制 IGBP-3 的合成

胰岛素受体(INSR)和胰岛素样生长因子 1 型受体(IGF-1R)与细胞外配体 IGF-1、IGF-2 或胰岛素结合,诱导其自磷酸化和衔接蛋白的募集以触发下游信号级联^[16-17]。INSR 和 IGF-1R 在体外培养的人角膜上皮细胞和原位培养的人角膜上皮细胞中均有表达^[18]。由于其高度的结构相似性,INSR 和 IGF-1R 已被报道形成杂交受体(hybrid-R)。在糖尿病组织中可观察到 hybrid-R 的表达增加,其被认为在介导配体特异性和胰岛素非敏感性方面起着关键作用^[19]。已经确定角膜上皮细胞中存在 hybrid-R,并且表明 hybrid-R 主要对 IGF-1 敏感,而对胰岛素不敏感^[18]。

有相关研究表明,胰岛素样生长因子结合蛋白-3(IGFBP-3)与 IGF1 和 IGF-2 能够高亲和力结合,从而阻断 IGF-1R 的激活^[20]。IGFBP-3 作为血清中主要的 IGF 结合蛋白,其功能是延长 IGF-1 的半衰期。这在糖尿病患者中非常重要,与非糖尿病对照组相比,糖尿病患者泪液的 IGFBP-3 水平增加了近 3 倍^[21]。

当端粒酶永生生化人角膜上皮细胞(hTCEpi)在细胞外高水平葡萄糖存在下培养时,IGFBP-3 的分泌也同样增加。这表明,在同一细胞系中,急性和慢性暴露在高糖环境中都会改变 IGF-1 的含量。在角膜上皮中,IGF-1 刺激 Akt,并通过 IGF-1R 的激活促进细胞生长^[18]。

用重组 IGF-1 和 IGFBP-3 治疗 hTCEpi,确定二者在人类糖尿病患者泪液中的比例,减缓了 IGF-1R 的磷酸化

和活化,对糖尿病患者配体利用率降低导致 IGF-1R 信号转导减少,有助于糖尿病角膜上皮病变这一观点具有一定的支持作用^[22]。

1.3 增加 TGFβ 的分泌

转化生长因子 β(TGFβ)是一种介导多种细胞活动的细胞因子,TGFβ 在多种成纤维细胞、内皮细胞和上皮细胞中均有表达,并参与角膜组织修复^[23]。TGFβ 家族中存在 3 种不同的 TGFβ 亚型,在角膜上皮中均发挥一定的作用^[24]。角膜上皮对 TGFβ 的作用很敏感。正常人大鼠角膜损伤后,角膜上皮 TGFβ3 表达上调。在 STZ 糖尿病大鼠模型中,不存在这种上调。使用结膜下注射的方式向非糖尿病大鼠角膜中注射 siRNA 寡核苷酸,敲除 TGFβ3 能显著减弱上皮表面修复。此外,与未经治疗的对照组相比,将 TGFβ3 注射到 1 型 STZ 小鼠模型和 2 型 Goto-Kakizaki 大鼠模型均能加速角膜上皮愈合^[25]。

1.4 上调 Serpine1 的表达

人纤溶酶原激活物抑制剂 1(Serpine1),具有高度创伤诱导性,是 TGFβ 信号传导的已知靶点^[26]。Serpine1 主要作为组织和尿激酶纤溶酶原激活物(tPA 和 uPA)的抑制物发挥作用,并介导细胞粘附、迁移、血管生成和肿瘤转移^[27]。在人类未转化的角膜上皮细胞中,Serpine1 促进角膜上皮细胞迁移,并在达到融合时促进随后的粘附^[28]。如 Sun 等^[29]所证明的,在创伤部位近端的小鼠角膜上皮中,Serpine1 的表达显著上调。然而,在 STZ 小鼠中,与 TGFβ 类似,高血糖抑制了这种伤口愈合诱导的上调。与此一致,注射抗 Serpine1 抗体也可延迟非糖尿病角膜上皮的伤口愈合,而外源性补充 Serpine1 可使受损的糖尿病角膜上皮的伤口愈合恢复到正常水平。

1.5 增加 HGF 的分泌

肝细胞生长因子(HGF)和分散因子(SF)是能够结合原癌性受体 c-met,诱导多种类型组织的细胞迁移和增殖的配体,包括角膜上皮细胞。Kakazu 等^[30]证明 HGF 通过激活 PI3K/Akt 通路促进角膜上皮细胞存活。在角膜损伤的小鼠模型中,Omoto 等^[31]发现用 HGF 治疗不仅能促进增殖,而且抑制炎症。Saghizadeh 等^[32]使用一种器官培养模型来评估 HGF 在角膜上皮中的表达。在他们的报告中,糖尿病患者 c-met 的下调对 c-met 配体 HGF 的敏感性产生负面影响。因此,HGF 表达的增加可能是糖尿病引起的 c-met 衰减时的一种尝试性代偿反应。

利用腺病毒转导将 c-met 基因转导至器官培养的糖尿病患者角膜中,进一步证实了 c-met 活化在糖尿病患者中的作用。在这项研究中,c-met 的异位表达恢复了特定生长因子及其受体的组织学染色模式,并改善了角膜伤口愈合^[32]。与糖尿病类似,特异性 c-met 抑制剂 PHA 665752 损害角膜伤口愈合,这是由于 c-met 可介导促增殖 PI3K/Akt 途径的激活^[32]。除了增殖,c-met 还可诱导 p38 MAPK 磷酸化,这是角膜上皮细胞迁移所必需的^[33]。这已在一个器官培养的糖尿病角膜模型中得到证实,表明 c-met 诱导的 p38 MAPK 磷酸化受损是糖尿病性角膜病变的关键途径。

1.6 激活晚期糖基化终产物受体合成

晚期糖基化终产

物(AGEs)的积累也被认为会引发糖尿病并发症^[34]。与非糖尿病健康对照组相比,在糖尿病患者的泪液中检测到晚期糖基化修饰蛋白含量的升高^[35]。现有证据还表明,糖尿病患者角膜上皮以异常高的速率累积晚期糖基化终产物,这可能有助于糖尿病性角膜病变的发展^[7,31]。

Shi等^[36]利用人端粒酶永生化角膜缘上皮细胞系(HUCLs),用经AGEs修饰的牛血清白蛋白(BSA)处理HUCL细胞。他们的发现表明,用AGE-BSA处理HUCL细胞可诱导凋亡,AGE-BSA上调了AGE受体(RAGE)的表达,并且加入阻断RAGE的抗体抑制了活性氧(ROS)的产生和凋亡。

据报道,STZ诱导的糖尿病大鼠泪腺中存在高水平的AGEs^[37]。泪腺中的AGEs升高与泪腺重量减轻和炎症增加有关。据推测,AGEs可能通过使泪腺分泌泪液减少而导致角膜功能障碍。这会导致干眼症,并进一步引发炎症和损害角膜表面。

1.7 增强去乙酰化酶 1 的表达 去乙酰化酶 1(SIRT1)是一种Ⅲ类组蛋白/蛋白脱乙酰酶(HDAC),调节基因表达和代谢^[38]。SIRT1作为一种脱乙酰酶,通过p53的脱乙酰作用介导细胞存活。此外,它在葡萄糖代谢、胰岛素分泌和胰岛素敏感性方面也可能发挥一定的作用^[39-40]。有关胰岛素敏感性的证据来自于对人肝癌(HepG2)细胞和永生化肌细胞系(C2C12)的研究,其中SIRT1下调与胰岛素敏感性降低相关。同样,在HepG2细胞中敲除SIRT1基因后胰岛素敏感性减弱。与此相反,用已知的SIRT1激活剂白藜芦醇进行治疗,上调在C2C12肌管中的SIRT1,这使得胰岛素抵抗培养模型和2型糖尿病高脂小鼠的胰岛素敏感性恢复^[41]。

在体外和体内模型中,当暴露于高糖水平时,角膜上皮中的SIRT1表达降低,从而减少伤口愈合。在人角膜上皮细胞系(THCE)中,创伤愈合能力通过腺病毒介导的SIRT1的过表达得以恢复^[42]。这是通过降低p53的去乙酰化,降低IGFBP-3的表达,增加IGF-1R的表达和增加Akt的磷酸化来实现的。如前所述,IGFBP-3在糖尿病患者泪液中增加,而IGFBP-3与IGF-1在糖尿病患者泪液中的比例足以阻断IGF-1与IGF-1R的结合。

细胞内IGFBP-3与p53乙酰化有关。因此,在角膜上皮中,SIRT1可能通过p53的乙酰化/去乙酰化和IGFBP-3含量的控制来调节IGF-1R/Akt信号通路。除了下游介质外,还研究了SIRT1的上游调节。Gao等^[43]利用小鼠角膜缘/角膜上皮细胞系,报道了某些micro-RNAs(miRNAs)在抑制SIRT1中的作用,miR-204-5p是负责基因调控的较小的非编码RNA分子。他们发现,与非糖尿病对照组相比,miR-204-5p在糖尿病模型中增加了5倍。使用miRNA拮抗剂敲除miR-204-5p可增强SIRT1的表达,并在高血糖状态下恢复细胞周期进程。这使得角膜上皮伤口愈合的增加,与先前上调SIRT1的表达促进糖尿病性角膜上皮修复的研究相符合^[42-43]。

1.8 神经激肽 1 与其配体 P 物质相互作用 角膜神经支配的丧失对角膜上皮表面有显著影响。有研究表明,角膜中的感觉神经元中存在神经激肽 1 受体(NK1R),它是一

种主要存在于神经系统中的G蛋白偶联受体。P物质是一种属于速激肽家族的神经肽,可以激活NK1R^[44]。Yang等^[45]首次报道在C57BL/6糖尿病小鼠局部应用P物质,可以促进角膜上皮创口愈合。他们利用TKE2小鼠角膜上皮细胞系,进一步证明,在高糖培养中P物质通过EGFR影响上皮细胞的迁移和增殖,从而激活Akt和SIRT1。NK1R拮抗剂L-733060的加入减弱了P物质的作用,表明NK1R可能是靶点。同样,在正常小鼠中添加L-733060会减弱EGFR、Akt和SIRT1的激活,降低角膜敏感度,从而促进上皮伤口愈合。基于这些发现,作者得出结论,在角膜上皮中,NK1R是由角膜神经分泌的P物质所激活的^[45]。而神经元本身具有重要功能,如介导反射和调节泪液分泌,P物质与NK1R的相互作用表明了角膜神经支配在维持角膜上皮完整性中的重要作用。

1.9 抑制基质金属蛋白酶以保护基膜 基底膜结构和成分以及细胞间粘附的改变是糖尿病性角膜病变的病理生物学基础。Tabatabay等^[46]的早期研究通过电子显微镜观察糖尿病供体角膜组织,发现基底膜的改变和半桥粒数量减少,这可能是基底上皮细胞粘附力减弱的原因。同样,高血糖培养的人角膜上皮细胞也显示出信息水平的降低,表明暴露于高糖的角膜上皮细胞表现出基底膜分泌异常^[47]。

基质金属蛋白酶(MMP)是参与基底膜和细胞外基质降解主要的酶。Saghizadeh等^[48]在器官培养模型中的研究表明,MMP-3和MMP-10以及组织蛋白酶F的表达和活性在糖尿病角膜上皮中上调。正常条件下在成人组织中MMPs的表达通常是低到不存在的^[49]。糖尿病角膜中MMP的表达增加可能在一定程度上导致角膜上皮基底膜的破坏,异常高水平的MMPs也会损害上皮伤口的愈合。

2 总结与展望

角膜病变是糖尿病最常见的眼部并发症,可能导致视力下降甚至丧失。在角膜上皮的创伤愈合过程中,增殖、迁移和分化是不可缺少的步骤。本篇综述从细胞水平总结了角膜上皮调节这些关键稳态过程的许多潜在的分子途径,通过EGFR介导ERK和PI3K/Akt的磷酸化,抑制IGBP-3的合成,增加TGFβ的分泌,增加HGF分泌,激活晚期糖基化终产物受体合成,上调Serpine1的表达,抑制基质金属蛋白酶以保护基膜,这些因素中的任何一个都是可能的机制,但也可能包含多种因素的协同作用。随着对角膜病变的研究越来越深入,各种作用机制的具体贡献将得到进一步阐明。但对于充分了解高血糖、炎症和氧化应激对糖尿病角膜上皮内稳态破坏是否具有重叠作用,我们仍有大量的工作需要做。

参考文献

- 1 Frieden TR. A Safer, Healthier US: The Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2016. *Am J Prev Med* 2017;52(3):263-275
- 2 Zimmet P, Alberti KG, Magliano DJ, et al. Diabetes mellitus statistics on prevalence and mortality: facts and fallacies. *Nat Rev Endocrinol* 2016;12(10):616-622
- 3 Bikbova G, Oshitari T, Baba T, et al. Diabetic corneal neuropathy: clinical perspectives. *Clin Ophthalmol* 2018;12(4):981-987
- 4 Shih KC, Lam KS, Tong L. A systematic review on the impact of

- diabetes mellitus on the ocular surface. *Nutr Diabetes* 2017;7(3):251
- 5 Zhang X, Zhao J, Zhao T, et al. Effects of intensive glycemic control in ocular complications in patients with type 2 diabetes; a meta-analysis of randomized clinical trials. *Endocrine* 2015;49(1):78-89
- 6 Zhou M, Wang W, Huang W, et al. Diabetes mellitus as a risk factor for open-angle glaucoma; a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9(8):e102972
- 7 Zou X, Lu L, Xu Y, et al. Prevalence and clinical characteristics of dry eye disease in community-based type 2 diabetic patients; the Beixinjing eye study. *BMC Ophthalmol* 2018;18(1):117
- 8 Sen DK, Sarin GS. Tear glucose levels in normal people and in diabetic patients. *Br J Ophthalmol* 1980;64(9):693-695
- 9 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. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249(4):529-536
- 10 Ljubimov AV. Diabetic complications in the cornea. *Vision Res* 2017;139(5):138-152
- 11 Hala ER, Rasha B, Sun R, et al. Evidence-Based Treatment of Diabetic Retinopathy. *Semin Ophthalmol* 2017;32(1):67-74
- 12 Kaplan N, Wang J, Wray B, et al. Single-Cell RNA Transcriptome Helps Define the Limbal/Corneal Epithelial Stem/Early Transit Amplifying Cells and How Autophagy Affects This Population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019;60(10):3570-3583
- 13 Minutti CM, Drube S, Blair N, et al. Epidermal Growth Factor Receptor Expression Licenses Type-2 Helper T Cells to Function in a T Cell Receptor-Independent Fashion. *Immunity* 2017;47(4):710-722
- 14 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. *Diabetes* 2009;58(5):1077-1085
- 15 Xu K, Yu FS. Impaired Epithelial Wound Healing and EGFR Signaling Pathways in the Corneas of Diabetic Rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(6):3301-3308
- 16 Xu Y, Kong GK, Menting JG, et al. How ligand binds to the type 1 insulin-like growth factor receptor. *Nat Commun* 2018;9(1):821
- 17 Shelton JG, Steelman LS, Whiteer R, et al. Synergy between PI3K/Akt and Raf/MEK/ERK pathways in IGF-1R mediated cell cycle progression and prevention of apoptosis in hematopoietic cells. *Cell Cycle* 2004;3(3):372-379
- 18 Wu YC, Zhu M, Robertson DM. Novel nuclear localization and potential function of insulin-like growth factor-1 receptor/insulin receptor hybrid in corneal epithelial cells. *PLoS One* 2012;7(8):e42483
- 19 Titone R, Zhu M, Robertson DM. Insulin mediates de novo nuclear accumulation of the IGF-1/insulin Hybrid Receptor in corneal epithelial cells. *Sci Rep* 2018;8(1):4378
- 20 Robertson DM, Ho SI, Hansen BS, et al. Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3 Expression in the Human Corneal Epithelium. *Exp Eye Res* 2007;85(4):492-501
- 21 Ranke MB. Insulin-like growth factor binding-protein-3 (IGFBP-3). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015;29(5):701-711
- 22 Wu YC, Bukner BR, Zhu M, et al. Elevated IGFBP3 levels in diabetic tears: a negative regulator of IGF-1 signaling in the corneal epithelium. *Ocul Surf* 2012;10(2):100-107
- 23 Sarker-Nag A, Hutcheon AE, Karamichos D. Mitochondrial Profile and Responses to TGF-beta Ligands in Keratoconus. *Curr Eye Res* 2016;41(7):900-907
- 24 Lichtman MK, Otero-Vinas M, Falanga V. Transforming growth factor beta (TGF-beta) isoforms in wound healing and fibrosis. *Wound Repair Regen* 2016;24(2):215-222
- 25 Bettahi I, Sun H, Gao N, et al. Genome-wide transcriptional analysis of differentially expressed genes in diabetic, healing corneal epithelial cells; hyperglycemia-suppressed TGFbeta3 expression contributes to the delay of epithelial wound healing in diabetic corneas. *Diabetes* 2014;63(2):715-727
- 26 Rabieian R, Boshtam M, Zareei M, et al. Plasminogen Activator Inhibitor Type-1 as a Regulator of Fibrosis. *J Cell Biochem* 2018;119(1):17-27
- 27 Providence KM, Higgins PJ. PAI-1 expression is required for epithelial cell migration in two distinct phases of *in vitro* wound repair. *J Cell Physiol* 2004;200(2):297-308
- 28 Wang Z, Sosne G, Kurpakus-Wheeler 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
- 29 Sun H, Mi X, Gao N, et al. Hyperglycemia-suppressed expression of Serpine1 contributes to delayed epithelial wound healing in diabetic mouse corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(5):3383-3392
- 30 Kakazu A, Chandrasekher G, Bazan HE. HGF Protects Corneal Epithelial Cells from Apoptosis by the PI-3K/Akt-1/Bad- but Not the ERK1/2-Mediated Signaling Pathway. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(10):3485-3492
- 31 Omoto M, Suri K, Amouzegar A, et al. Hepatocyte Growth Factor Suppresses Inflammation and Promotes Epithelium Repair in Corneal Injury. *Mol Ther* 2017;25(8):1881-1888
- 32 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. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(4):1970-1980
- 33 Saika S, Okada Y, Miyamoto T, et al. Role of p38 MAP kinase in regulation of cell migration and proliferation in healing corneal epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(1):100-109
- 34 Zheng XM, Ru Q, Chen L, et al. Research progress on influence and intervention of advanced glycoylation end products on diabetes and its complications. *Chongqing Medicine* 2019;48(13):2292-2296
- 35 Kaji Y, Usui T, Oshika T, et al. Advanced glycation end products in diabetic corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(2):362-368
- 36 Shi L, Yu X, Yang H, et al. Advanced Glycation End Products Induce Human Corneal Epithelial Cells Apoptosis through Generation of Reactive Oxygen Species and Activation of JNK and p38 MAPK Pathways. *PLoS One* 2013;8(6):e66781
- 37 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
- 38 Foteinou PT, Venkataraman A, Francey LJ, et al. Computational and experimental insights into the circadian effects of SIRT1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018;115(45):11643-11648
- 39 Cao Y, Jiang X, Ma H, et al. SIRT1 and insulin resistance. *J Diabetes Complications* 2016;30(1):178-183
- 40 王娜, 薛鹏, 李子怡, 等. 组蛋白去乙酰化酶 Sirtuin 1 在糖尿病和骨代谢中的研究进展. *中国糖尿病杂志* 2019;27(3):234-237
- 41 Sun C, Zhang F, Ge X, et al. SIRT1 improves insulin sensitivity under insulin-resistant conditions by repressing PTP1B. *Cell Metab* 2007;6(4):307-319

42 Wang Y, Zhao X, Shi D, *et al.* Overexpression of SIRT1 promotes high glucose - attenuated corneal epithelial wound healing via p53 regulation of the IGFBP3/IGF-1R/AKT pathway. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;4(5):3806-3814

43 Gao J, Wang Y, Zhao X, *et al.* MicroRNA - 204 - 5p - Mediated Regulation of SIRT1 Contributes to the Delay of Epithelial Cell Cycle Traversal in Diabetic Corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(3):1493-1504

44 Nüssel DR, Zandawala M, Kawada T, *et al.* Tachykinins: Neuropeptides That Are Ancient, Diverse, Widespread and Functionally Pleiotropic. *Front Neurosci* 2019;13:1262

45 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. *Diabetes* 2014;63(12):4262-4274

46 Tabatabay CA, Bumbacher M, Baumgartner B, *et al.* Reduced number of hemidesmosomes in the corneal epithelium of diabetics with proliferative vitreoretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1988;226(4):389-392

47 Lu W, Ebihara N, Miyazaki K, *et al.* Reduced expression of laminin-5 in corneal epithelial cells under high glucose condition. *Cornea* 2006;25(1):61-67

48 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. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(13):8172-8180

49 Mittal R, Debs LH, Patel AP, *et al.* Intricate functions of matrix metalloproteinases in physiological and pathological conditions. *J Cell Physiol* 2016;231(12):2599-2621

中国科技核心期刊眼科学类期刊主要指标及排名

刊名	核心总被引频次		核心影响因子		综合评价总分	
	数值	排名	数值	排名	数值	排名
中华眼科杂志	1891(3036)	2(2)	0.954(1.191)	1(4)	71.5	1
眼科新进展	1428(2775)	3(3)	0.902(1.656)	2(1)	65.3	2
中华实验眼科杂志	1021(1721)	4(4)	0.775(1.292)	3(3)	49.9	3
国际眼科杂志	2257(5484)	1(1)	0.628(1.628)	5(2)	49.3	4
中华眼科医学杂志电子版	108	10	0.340	10	48.0	5
中华眼底病杂志	843	5	0.668	4	45.4	6
临床眼科杂志	467	7	0.470	6	33.9	7
中华眼视光学与视觉科学杂志	579	6	0.448	7	24.8	8
眼科	404	8	0.412	9	23.5	9
中国斜视与小儿眼科杂志	253	9	0.448	7	18.0	10

摘编自 2019 版《中国科技期刊引证报告》核心版和扩展版(括号里面为扩展版的统计指标)