

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.07.018

糖尿病性白内障超声乳化手术后泪膜变化研究

白梦天,康刚劲[△]

(西南医科大学附属医院眼科,四川 泸州 646000)

[摘要] **目的** 分析糖尿病性白内障患者行白内障超声乳化术前、术后自觉症状与眼表,泪膜的结构与功能客观检测指标的动态关系。**方法** 选择该院糖尿病性白内障患者 30 例(30 眼)为 A 组;年龄相关性白内障患者 30 例(30 眼)为 B 组。于术前 1 d、术后 1 周、1 个月、3 个月行眼表疾病指数问卷调查(OSDI),Keratograph 5M 眼表分析仪检测患者中央泪河高度,平均泪膜破裂时间(TBUT),鼻侧结膜充血评分,鼻侧睫状充血评分,ELISA 法检测患者泪液胰岛素及 MUC5AC 水平。**结果** A 组各时期 OSDI 评分高于 B 组($P<0.05$);两组术后 1 周评分均较术前升高($P<0.05$)。两组术后 1 周中央泪河高度均较术前下降($P<0.05$)。A 组平均 TBUT 术后 3 个月接近术前,B 组术后 1 个月接近术前。A 组鼻侧结膜及睫状充血评分均高于 B 组($P<0.05$)。A 组泪液胰岛素及 MUC5AC 水平均低于 B 组,差异均有统计学意义($P<0.05$);术后 3 个月泪液胰岛素水平逐渐接近术前,而泪液 MUC5AC 水平同术前相比仍具有明显差异。**结论** 糖尿病性白内障超声乳化术后自觉症状及眼表、泪膜结构功能客观指标改变更明显,恢复时间更长;Keratograph 5M 眼表综合分析仪可作为糖尿病患者白内障手术前后进行眼表及泪膜功能观察的常规方法。

[关键词] 糖尿病;白内障;超声乳化白内障吸除术;干眼;眼表;泪膜
[中图法分类号] R779.66 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2018)07-0926-03

Study on changes of tear film after phacoemulsification in diabetic cataract

BAI Mengtian, KANG Gangjin[△]

(Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the dynamic relation between preoperative and postoperative subjective symptoms with the ocular surface and objective detection indexes of tear film structure and function in the patients with diabetic cataract phacoemulsification. **Methods** Thirty cases (30 eyes) with diabetic cataract were selected as the group A. Thirty cases (30 eyes) of age-related cataract were selected as group B. The two groups conducted the questionnaire survey of ocular surface disease index(OSDI) on preoperative 1 d, postoperative 1 week, 1, 3 months. The Keratograph 5M ocular surface analyzer was used to detect the tear river height, average tear film breakup time(TBUT), nasal conjunctival congestion score and nasal ciliary congestion score. The tear insulin and MUC5AC levels were detected by ELISA. **Results** The OSDI score at various time periods in the group A was higher than that in the group B ($P<0.05$); The scores at postoperative 1 week in the two groups was increased compared with before operation ($P<0.05$); the central lacrimal river height at postoperative 1 week in the two groups was decreased compared with before operation ($P<0.05$). Average TBUT at postoperative 3 months in the group A approached the level before surgery, while which at postoperative 1 month in the group B closed to that before operation. The nasal conjunctival and ciliary congestion scores in the group A were higher than those in the group B ($P<0.05$). The tear insulin and MUC5AC levels in the group A were lower than those in the group B, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The tear insulin level at postoperative 3 months gradually closed to the preoperative level, while the tear MUC5AC level still had obvious difference compared with preoperative level. **Conclusion** The changes of subjective symptoms and objective indexes of ocular surface and tear film after phacoemulsification in diabetic cataract patients are more obvious and the recovery time is more longer; the Keratograph 5M ocular surface comprehensive analyzer can serve as the routine method for observing the ocular surface and tear film function before and after cataract surgery in the patients with diabetes.

[Key words] diabetes; cataract; phacoemulsification; dry eye; ocular surface; tear film

白内障是糖尿病最常见的眼部并发症之一,超声乳化白内障吸除术因术后屈光状态稳定、散光少、炎性反应轻,是目前最主要的治疗手段。然而,由于糖尿病患者本身眼表功能受损、术中角膜神经损伤以及围术期药物使用,部分患者术后出现干眼或原有干眼症状加重^[1]。据报道,我国干眼发生率为 20.0%~30.0%,高于世界平均水平,超声乳化白内障吸除术后 1 周干眼发生率为 70.3%,术后 1 个月为 62.5%^[1]。糖尿病引起的眼表功能损害亦逐渐得到重视,与一般人群不同,糖尿病性白内障患者术前眼表情况较差,术后出现眼部烧灼感、异物感更加明显。有学者认为,糖尿病导致泪液的质或量异常

对于泪膜稳定性的下降有重要作用^[2]。此外,泪液胰岛素水平下降与眼表功能障碍可能有关^[3]。黏蛋白与眼表的关系也越来越成为关注的焦点,其对眼表防御功能及维持泪膜稳定性有着重要作用。本试验通过比较糖尿病性白内障、年龄相关性白内障患者泪液胰岛素并 MUC5AC 水平,并通过 Keratograph 5M 眼表综合分析仪检测两组各项客观指标并进行眼表评分,进一步明确糖尿病性白内障患者泪液胰岛素、MUC5AC 水平、眼表功能改变与超声乳化手术之间的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 11 月至 2016 年 3 月在本院行

白内障超声乳化手术的糖尿病性白内障患者 30 例(30 只眼),男 14 例(14 只眼),女 16 例(16 只眼),平均年龄(68.57±8.96)岁;年龄相关性白内障患者 30 例(30 只眼),男 15 例(15 只眼),女 15 例(15 只眼),平均年龄(66.7±9.00)岁。核硬度Ⅱ~Ⅲ级。仅选取患者第 1 次手术眼,以排除局部药物及手术治疗的影响。患者术前均行裸眼远视力(UDVA)、矫正视力(CDVA)、眼前节、散瞳检查眼底、非接触眼压计、角膜内皮功能、黄斑 OCT、生物测量、眼表功能等系统检查;所有患者由同一位熟练的术者施行白内障超声乳化吸除联合人工晶体植入术。所有患者均自愿参与本次试验,并且签署知情同意书,研究经本院伦理委员会审核并通过。纳入标准^[4]:(1)排除外眼疾病、其他眼前节疾病及眼底病变;(2)无角膜接触镜佩戴史;(3)试验前 1 个月内未自行使用影响眼表及泪膜稳定性药物:如人工泪液、非甾体类滴眼液、皮质类固醇类滴眼液、抗青光眼滴眼液等;(4)无眼部外伤或行眼部手术者;(5)全身无其他系统性疾病,如高血压、冠心病、甲状腺功能亢进、风湿、类风湿性关节炎等。

1.2 样本采集方法及检查项目

1.2.1 泪液采集 所有患者均于相应检查日上午 09:00—11:00,早餐后,由同一人于相同条件下,在结膜囊内用吸管收集泪液标本 10 μL,置于 200 μL 的 EP 管中,—80 ℃冰箱保存、备用,使用前按照 1:5 的体积比稀释,确保待测样本体积为 50 μL。

1.2.2 检查项目 (1)眼表疾病指数问卷(OSDI)包含 3 个部分,总共 12 个症状评估项,评分为 0~100 分。其中,0~12 分为正常,13~21 分为轻度干眼状态,22~32 分为中度干眼状态,>32 分为重度干眼状态。问卷的 12 个问题被分为 3 个板块:视觉功能相关(6 个问题),眼部症状(3 个问题)、环境因素(3 个问题)。计算公式如下:OSDI={ (总问题数目×100)/(回

答的问题数目)×4}^[5]。(2)Keratograph 5M 综合眼表分析仪检查指标:中央泪河高度、平均泪膜破裂时间(TBUT)、鼻侧结膜充血评分、鼻侧睫状充血评分,连续测量 3 次,取平均值纳入统计指标。(3)泪液胰岛素及黏蛋白 5AC(MUC5AC)水平检测:采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定人泪液胰岛素及 MUC5AC 水平,按照试剂盒使用说明进行操作。于 450 nm 处,空白对照调零后测每孔吸光度(A)值。横坐标为标准品浓度,纵坐标为 A 值,将各标准品的坐标点连线,绘制成标准曲线,查找对应浓度,并乘以稀释倍数后得出相应浓度。

1.3 统计学处理 使用 SPSS 17.0 软件包对数据进行重复测量的方差分析、配对 *t* 检验以及独立样本 *t* 检验,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 眼表疾病指数、平均 TBUT 和中央泪河高度 两组患者术后 1 周 OSDI 评分显著升高,中央泪河高度和 TBUT 低于术前,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。A 组中央泪河高度、TBUT 和 OSDI 评分持续至术后 3 个月才逐渐接近术前水平;而 B 组各项指标术后 1 个月已接近术前,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 鼻侧结膜充血、鼻侧睫状评分 A 组各时期鼻侧结膜充血和鼻侧睫状充血评分均高于 B 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。同术前比较,A、B 两组术前 1 周、术前 1 个月评分改变差异均具有统计学意义($P < 0.05$),而术后 3 个月两组已基本恢复至术前水平,见表 2。

2.3 泪液胰岛素及 MUC5AC 水平 A 组各时期泪液胰岛素及 MUC5AC 水平均低于 B 组($P < 0.05$);同术前比较,两组于术后 1 周水平均明显下降,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。术后 3 个月泪液胰岛素水平逐渐向术前水平恢复,而泪液 MUC5AC 水平即同术前仍具有明显差异。见表 3。

表 1 两组患者 OSDI 评分、TBUT 和中央泪河高度比较($\bar{x} \pm s$)

项目	组别	术前 1 d	术后 1 周	术后 1 个月	术后 3 个月
OSDI 评分(分)	A 组	41.85±17.66	47.15±15.12	47.55±14.82	41.62±15.35
	B 组	29.82±6.67	35.54±6.97	31.69±7.19	30.90±6.13
TBUT(S)	A 组	6.18±3.73	5.33±3.18	5.33±3.13	5.24±3.50
	B 组	7.52±3.15	5.99±2.44	7.43±3.00	7.52±3.00
泪河高度(mm)	A 组	0.17±0.04	0.11±0.02	0.15±0.03	0.17±0.02
	B 组	0.19±0.08	0.15±0.05	0.16±0.05	0.18±0.06

表 2 两组患者鼻侧结膜充血、鼻侧睫状充血评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

项目	组别	术前 1 d	术后 1 周	术后 1 个月	术后 3 个月
鼻侧结膜充血评分	A 组	1.44±0.33	1.96±0.34	1.71±0.34	1.43±0.37
	B 组	1.00±0.35	1.32±0.44	1.21±0.36	1.05±0.36
鼻侧睫状评分	A 组	1.35±0.49	1.73±0.62	1.47±0.54	1.32±0.52
	B 组	1.14±0.45	1.12±0.37	1.08±0.35	0.97±0.28

表 3 两组患者泪液胰岛素及 MUC5AC 水平变化($\bar{x} \pm s$)

项目	组别	术前 1 d	术后 1 周	术后 1 个月	术后 3 个月
泪液胰岛素(μU/mL)	A 组	7.255±0.447	6.470±0.345	6.683±0.347	7.676±0.349
	B 组	9.967±0.408	9.456±0.325	9.939±0.324	10.606±0.337
MUC5AC(pg/mL)	A 组	159.521±2.471	49.589±1.126	60.156±1.831	82.592±1.702
	B 组	178.125±3.534	72.086±2.025	82.366±1.746	90.112±1.505

3 讨 论

超声乳化白内障吸除术日趋成熟,然而对于白内障患者尤其是对于糖尿病性白内障患者,越来越多的研究者开始关注如何在保证手术质量的前提下,维持泪膜的稳定性、减轻术后干眼不适症状,提高术后生活质量。本试验对糖尿病性白内障和年龄相关性白内障术前、术后的眼表及泪膜状态进行了多方面的动态、客观比较,旨在为糖尿病性白内障患者围术期管理提供指导。

本试验采用的 OSDI 已用于临床干眼的诊断和研究^[6]。由于传统方法测量泪膜破裂时间(BUT)以及泪液分泌试验(schirmer test)均为筛查试验,且为侵入性检查,检查过程中患者可有不适症状,导致依从性较差,不适合对泪膜稳定性及眼表状态进行精确的评估。故本试验采用了 Keratograph 5M 非侵入性眼表综合分析仪对所有患者眼表状态进行检测。试验中发现,A 组患者各时期 OSDI 评分均高于 B 组,经 Keratograph 5M 分析后发现,A 组各时期泪膜稳定性及眼表状态均更差,且术后恢复更缓慢。值得注意的是,A 组各时期 TBUT 均低于 B 组,差异无统计学意义。但结合患者主观感受以及以往的文献报道,笔者仍认为 TBUT 对于维持泪膜稳定性具有重要意义^[7]。本研究中还发现,行白内障超声乳化术后 7 d,干眼的严重程度达到最高峰,此后呈逐渐恢复的状态。本研究结果表明,糖尿病性白内障患者泪膜稳定性明显下降,这可能与泪液基础分泌量减少,结膜杯状细胞数量减少,鳞状化生增多等一系列变换具有密切关系。由于糖尿病患者存在角膜周围神经并发症,加之手术对于角膜周围神经的进一步损害,角膜知觉可明显减退,瞬目减少,引起泪液蒸发过多。此外,由于糖尿病患者切口愈合能力较差,大量炎性因子堆积也可降低角膜敏感性,从而降低泪膜稳定性^[7-8]。由于泪液分泌量不足,可造成结膜的慢性炎症,从而造成结膜上皮化生,而在糖尿病患者中,泪膜的营养功能失调,加重了结膜的慢性炎症改变。

ROCHA 等^[8]在泪液中检测出胰岛素并研究证实,胰岛素在眼表具有促有丝分裂,促进愈合的作用。本试验结果也肯定了泪液胰岛素对于白内障患者尤其是糖尿病性白内障患者眼表稳定作用。胰岛素不仅可促进如表皮生长因子(EGF)、神经生长因子(NGF)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)等在眼表的促修复作用,其受体广泛存在于角膜上皮。有研究表明,泪腺储存胰岛素能力约为胰岛 β 细胞的 1/100,电镜已发现泪腺组织和胰腺组织都含有类似形状、密度的颗粒聚集区,糖尿病性白内障患者胰岛功能障碍通过何种方式影响泪液胰岛素的释放,目前还不得而知^[9]。此外,糖尿病性白内障患者由于周围神经病变,泪腺功能受损,同样影响了其对胰岛素的储存和释放^[7]。本研究发现,两组患者各时期泪液胰岛素水平均存在明显差异,即糖尿病性白内障患者泪液胰岛素水平均低于年龄相关性白内障患者,这可能是引起两组患者自觉症状及客观评价存在差异的原因之一^[10]。泪腺释放胰岛素与支配泪腺的神经功能有关,可能并不直接受血糖的调控,但血糖的波动可能会影响泪腺的分泌功能。

MUC 具有稳定泪膜、参与眼表上皮细胞免疫调节以及信号转导等功能。黏蛋白量的减少及糖基化的改变,是眼表功能障碍的重要原因之一。MUC5AC 在结膜杯状细胞及泪腺中被发现,是存在于人类泪膜中主要的分泌型成胶黏蛋白。本试验发现,超声乳化术后 1 周,其水平明显下降,随时间的推移,MUC5AC 水平会逐渐上升,但仍未恢复至术前水平,但发现糖尿病性白内障患者术后 MUC5AC 水平下降更为显著,并且术后恢复更为缓慢。这是否由于术后引起某些炎性因子水平的

改变,某些信号转导通路以及分子构象的改变引起,目前还不得而知。MCKENZIE 等^[11]发现,MUC2 是存在于泪液中另外一种分泌型成胶黏蛋白,但其在眼表的水平远远低于 MUC5AC。故本试验选择检测两组患者术前 1 d,术后 1 周、1 个月、3 个月泪液中 MUC5AC 水平的变化。成胶黏蛋白具有亲水性的寡糖侧链的 O-连接,通过半胱氨酸之间的作用形成大量低聚物,有助于形成高度水合的凝胶结构,其可含有超过 90% 的水分及 0.5%~5.0% 的成胶蛋白^[10]。分泌型成胶黏蛋白与跨膜黏蛋白均带有负电荷,它们之间存在的斥力有利于分泌型黏蛋白在眼表面分布^[12]。泪液中 MUC5AC 的电泳迁移率明显高于结膜杯状细胞中 MUC5AC 的迁移率,这可能与泪液中糖苷酶引起黏蛋白的糖基化,造成蛋白骨架及碳水化合物组成改变有关^[13]。近年来发现,另一种成胶黏蛋白 MUC19,但泪液中尚未发现该种蛋白;尽管其在眼表的生物学功能尚未十分明确,但它很可能与 MUC5AC 具有类似的功能,而这种黏蛋白在年龄相关性及糖尿病性白内障患者超声乳化术前、术后的变化情况目前还不得而知^[14]。

综上所述,糖尿病性白内障超声乳化术后自觉症状及眼表、泪膜结构功能客观指标改变较年龄相关性白内障更明显,恢复时间更长;白内障超声乳化手术后干眼的发生是多种因素共同作用的结果,如术前的侵袭性操作,围术期局部用药中所含抗生素、防腐剂及其他成分对眼表的毒性,术前麻醉剂、散瞳剂及冲洗液的毒性,术中的机械性损伤,眼内炎性因子的释放等。由于糖尿病性白内障患者术前多已经存在眼表及泪膜功能的障碍,故对于此类患者,术前应当充分评估其眼表及泪膜功能状态,并选择对眼表毒性较低的麻醉剂、散瞳剂,尽量避免使用药物进行局部冲洗;有条件者,术前检查和手术中局部使用角膜保护剂,术中操作轻柔,降低超乳能量、缩短手术时间,术后尽量选用对眼表组织损伤小的滴眼液,以期提高术后视觉质量,并使糖尿病性白内障患者在获得满意视功能的同时降低干眼的发病率,使患者在生理和心理上均达到更高的满意度。Keratograph 5M 眼表综合分析仪使用方便,快捷,无创,准确性较高,可作为糖尿病患者白内障手术前、后进行眼表及泪膜功能观察的常规手段。

参考文献

- [1] LI X M, HU L, HU J, et al. Investigation of dry eye disease and analysis of the pathogenic factors in patients after cataract surgery[J]. *Cornea*, 2007, 26(9 Suppl 1): S16-20.
- [2] DOGRU M, KATAKAMI C, INOUE M. Tear function and ocular surface changes in noninsulin-dependent diabetes mellitus[J]. *Ophthalmology*, 2001, 108(3): 586-592.
- [3] ROCHA E M, DA C H, CARNEIRO E M, et al. Identification of insulin in the tear film and insulin receptor and IGF-1 receptor on the human ocular surface[J]. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 2002, 43(4): 963-967.
- [4] MOHANTY L, BEHERA M, AJAY P. A study to assess serum levels of superoxide dismutase and catalase in senile cataract patients with and without diabetes mellitus at tertiary care hospital[J]. *Inter J Res Med Sci*, 2016, 4(9): 3714-3716.
- [5] BAE H W, KIM J H, KIM S, et al. Effect of korean red ginseng supplementation on dry eye syndrome(下转第 932 页)

- ic Dis, 1987, 40(5): 373-383.
- [9] TROTTI A, COLEVAS A D, SETSER A, et al. CTCAE v3. 0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment[J]. *Semin Radiat Oncol*, 2003, 13(3): 176-181.
 - [10] FERGUSON M K, MARTIN T R, REEDER L B, et al. Mortality after esophagectomy: risk factor analysis[J]. *World J Surg*, 1997, 21(6): 599-604.
 - [11] MCCULLOCH P, WARD J, TEKKIS P P, et al. Mortality and morbidity in gastro-oesophageal cancer surgery: initial results of ASCOT multicentre prospective cohort study[J]. *BMJ*, 2003, 327(7425): 1192-1197.
 - [12] BRODNER G, POGATZKI E, VAN AKEN H, et al. A multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation in patients undergoing abdomino-thoracic esophagectomy[J]. *Anesth Analg*, 1998, 86(2): 228-234.
 - [13] WIND J, MAESSEN J, POLLE S W, et al. Elective colon surgery according to a 'fast-track' programme[J]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2006, 150(6): 299-304.
 - [14] 李印. 快速康复外科在食管癌治疗中的应用[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2014, 17(9): 865-868.
 - [15] WEIJS T J, KUMAGAI K, BERKELMANS G H, et al. Nasogastric decompression following esophagectomy: a systematic literature review and meta-analysis[J]. *Dis Esophagus*, 2017, 30(3): 1-8.
 - [16] 孙海波, 李印, 刘先本, 等. 食管癌微创手术后不放胃管不禁食的可行性研究[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2014, 17(9): 898-901.
 - [17] BAGRY H S, RAGHAVENDRAN S, CARLI F. Metabolic syndrome and insulin resistance: perioperative considerations[J]. *Anesthesiology*, 2008, 108(3): 506-523.
 - [18] SHEWALE J B, CORREA A M, BAKER C M, et al. Impact of a fast-track esophagectomy protocol on esophageal cancer patient outcomes and hospital charges[J]. *Ann Surg*, 2015, 261(6): 1114-1123.
 - [19] HJORT JAKOBSEN D, SONNE E, BASSE L, et al. Convalescence after colonic resection with fast-track versus conventional care[J]. *Scand J Surg*, 2004, 93(1): 24-28.
 - [20] FINDLAY J M, GILLIES R S, MILLO J, et al. Enhanced recovery for esophagectomy: a systematic review and evidence-based guidelines[J]. *Ann Surg*, 2014, 259(3): 413-431.
 - [21] CHEN L, SUN L, LANG Y, et al. Fast-track surgery improves postoperative clinical recovery and cellular and humoral immunity after esophagectomy for esophageal cancer[J]. *BMC Cancer*, 2016, 16: 449.
 - [22] HEYS S D, WALKER L G, SMITH I, et al. Enteral nutritional supplementation with key nutrients in patients with critical illness and cancer: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials[J]. *Ann Surg*, 1999, 229(4): 467-477.
 - [23] BERKELMANS G H, WILTS B J, KOUWENHOVEN E A, et al. Nutritional route in oesophageal resection trial II (NUTRIENT II): study protocol for a multicentre open-label randomised controlled trial[J]. *BMJ Open*, 2016, 6(8): e011979.
 - [24] CERFOLIO R J, BRYANT A S, BASS C S, et al. Fast tracking after Ivor Lewis esophagogastrectomy [J]. *Chest*, 2004, 126(4): 1187-1194.
 - [25] WATKINS A C, WHITE P F. Fast-tracking after ambulatory surgery[J]. *J Perianesth Nurs*, 2001, 16(6): 379-387.
 - [26] PAN H, HU X, YU Z, et al. Use of a fast-track surgery protocol on patients undergoing minimally invasive oesophagectomy: preliminary results[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2014, 19(3): 441-447.

(收稿日期: 2017-06-23 修回日期: 2017-09-01)

(上接第 928 页)

- in glaucoma patients - A randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *J Ginseng Res*, 2015, 39(1): 7-13.
- [6] PRIYANKA CHHADVA B S, TINTHU LEE B S, CONSTANTINE D, et al. Human tear serotonin levels correlate with symptoms and signs of dry eye[J]. *Ophthalmology*, 2015, 122(8): 1675-1680.
 - [7] JIANG D H, XIAO X Q, FU T S, et al. Transient tear film dysfunction after cataract surgery in diabetic patients [J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0146752.
 - [8] ROCHA E M, CUNHA D A, CARNEIRO E M, et al. Identification of insulin in the tear film and insulin receptor and IGF-I receptor on the human ocular surface[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2002, 43(4): 963-967.
 - [9] THREATT J, WILLIAMSON J F, HUYNH K, et al. Ocular disease, knowledge and technology applications in patients with diabetes[J]. *Am J Med Sci*, 2013, 345(4): 266-270.
 - [10] HE J, BAZAN N G, BAZAN H E. Mapping the entire human corneal nerve architecture[J]. *Exp Eye Res*, 2010, 91(4): 513-523.
 - [11] MCKENZIE R W, JUMBLATT J E, JUMBLATT M M. Quantification of MUC2 and MUC5AC transcripts in human conjunctiva[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000, 41(3): 703-708.
 - [12] STEPHENS D N, MCNAMARA N. Altered mucin and glycoprotein expression in dry eye disease[J]. *Optom Vis Sci*, 2015, 92(9): 931-938.
 - [13] LIDELL M E, HANSSON G C. Cleavage in the GDPH sequence of the C-terminal cysteine-rich part of the human MUC5AC mucin[J]. *Biochem J*, 2006, 399(1): 121-129.
 - [14] YU D F, CHEN Y, HAN J M, et al. MUC19 expression in human ocular surface and lacrimal gland and its alteration in Sjogren syndrome patients[J]. *Exp Eye Res*, 2008, 86(2): 403-411.

(收稿日期: 2017-08-23 修回日期: 2017-11-28)