

眼表微生态在干眼发生发展中作用机制研究进展

郑攀攀 梁庆丰

【摘要】 眼表微生态由寄居于人体结膜囊的微生物种群形成。正常人眼表微生态相对稳定,主要存在葡萄球菌、棒状杆菌、丙酸杆菌和链球菌等共生菌。干眼患者眼表存在一定程度的微生态失衡及微生物种群的差异,出现痤疮丙酸杆菌、肺炎克雷伯菌、产酸克雷伯菌和红球菌等,且与致病菌共享代谢途径增多。微生态变化可致眼表出现一定程度免疫介导的炎症反应,眼表树突状细胞活跃,细胞因子释放,杯状细胞和角膜上皮神经损伤,引起干眼症状。(国际眼科纵览, 2017, 41: 332-336)

【关键词】 干眼;微生态;细胞因子;眼表

The mechanism progress of ocular microbiota in the occurrence and development of dry eye disease

ZHENG Pan-pan, LIANG Qing-feng. Beijing Institute of Ophthalmology, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing Key Lab. of Ophthalmology & Visual Sciences, Beijing 100005, China

Corresponding author: LIANG Qing-feng, Email: lqflucky@163.com

【Abstract】 Ocular microbiota consists of microbial populations in human conjunctival sac. The microbiota is relatively stable in normal ocular surface, including *Staphylococci*, *Corynebacterium*, *Propionibacterium*, *Streptococci* and other symbiotic bacteria. But the microbiota is changed in the ocular surface of patients with dry eye disease, existing *Propionibacterium acnes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* and *Rhodococcus* sp, and share more metabolic pathways with pathogens. Changes on ocular surface cause immune response, and immune-mediated inflammatory response plays an important role in the occurrence and development of dry eye disease. The inflammation on ocular surface can activate keratoconjunctival dendritic cells, release cytokines, which injure goblet cells and corneal subepithelial nerve, causing dry eye symptoms. (*Int Rev Ophthalmol*, 2017, 41: 332-336)

【Key words】 dry eye; microbiota; cytokines; ocular surface

干眼是最为常见的眼表疾病,是近年来眼科界的研究重点及难点。目前干眼的病因及发病机制尚不明确^[1]。已有较多的研究关注微生态在干眼发病中的作用。正常菌群的存在对眼表微环境稳态的形成非常重要,其与宿主相互依赖和相互制约的关系构成了眼表的微生态系统;一旦微生态系统失衡,则有可能导致眼表疾病的发生,尤其是干眼。很多研究证实,免疫介导的炎症反应在干眼的发生、发展中起着重要的作用^[2,4]。炎症的产生与微生态的失衡有无相关性有待证实。本文将从眼表微生态的角

度综述干眼的发病机制。

一、眼表微生态的概念和作用

眼表正常菌群(normal flora)是由自然界和寄居于人体结膜囊的微生物组成,这些微生物种群构成眼表微生态(Microbiota)^[5]。微生物依据其特点与宿主眼表上皮细胞共存并相互适应,形成稳定的群落,定植于眼表微环境中,具有提高宿主抗感染的能力。同时正常菌群的代谢产物对进入眼表的致病菌具有明显的抑制作用^[6],若眼表微生态平衡破坏,致病菌和条件致病菌在眼表的增生变得相对容易。因此,维持眼表微生态种群的类别、数量及所占的比例对眼表疾病的预防至关重要。

早在上世纪三十年代就有文献描述了正常结膜囊微生物培养结果,发现 43% 的正常受试者结膜囊

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-5803.2017.05.009

作者单位:100005 首都医科大学附属北京同仁医院 北京同仁眼科中心 北京市眼科研究所 眼科学与视觉科学北京市重点实验室

通信作者:梁庆丰,Email:lqflucky@163.com

是“无菌”的。Perkins 等^[7]利用现代培养技术研究了正常人和感染性结膜炎患者眼表微生物群:正常对照组 96 眼中的 87 眼分离出细菌,主要微生物为凝固酶阴性葡萄球菌和痤疮丙酸杆菌。这些研究多集中在可培养的微生物上,并没有从微生物生态学角度整体分析眼表微生物的组成。其实,自然环境中约 99% 的微生物不能通过普通培养基进行培养,对这些微生物的种类、多样性以及在眼表作用的理解存在局限性,限制了微生物生态学研究成果在眼表疾病中的应用。近年来,宏基因组学(又称微生物环境基因组学, Metagenomics)与人类健康和疾病的关系越来越受到重视^[8]。随着测序技术和宏基因组学的发展以及对微生物群落研究的深入,特别是对一些未知微生物进行探索,我们极大地丰富了对微生物生态的认识。

二、正常人眼表微生物的组成

早在 1935 年,Chang^[9]总结了 1122 例白内障术前患者结膜囊培养结果,发现金黄色葡萄球菌和白喉杆菌是正常结膜囊最常见的菌群。肺炎链球菌和绿色链球菌最常见于 5 岁以下儿童。随着年龄增长,白喉杆菌的比例明显增加。传统培养方法的微生物学研究中报道的眼表共生菌主要是革兰阳性的葡萄球菌、棒状杆菌、丙酸杆菌和链球菌^[10-13]。

宏基因组学的发展为微生物生态的研究提供了新手段。Dong 等^[14]通过 PCR、16S 核糖体 DNA 扩增和测序技术研究了正常结膜囊的微生物生态:变形杆菌(64%)、放线菌(19.6%)及厚壁菌(3.9%)占所有序列的 87.5%,成为眼部微生物门级水平的正常组分;在属级水平,59 种不同的细菌属占所有序列读数的 69.3%。其中 12 个细菌属在受检对象中普遍存在,尤其是假单胞菌属、慢生根瘤菌、丙酸杆菌、不动杆菌和棒状杆菌占所有检测到的序列读数的 58%,已知细菌分类序列读数的 92%。如果再加上其他四个属—短波单胞菌、鞘氨醇单胞菌、葡萄球菌和链球菌,这些普遍存在的细菌占分类序列读数的 96%。但 Graham 等^[15]的研究发现正常结膜囊也可分离出少见寄居于眼表的细菌,包括红串红球菌、克雷伯菌和欧文氏菌(图 1)。

三、干眼患者的眼表微生物的组成

干眼患者眼表菌群的种类、数量和代谢发生了一定程度的改变。Graham 等^[15]检测了干眼患者和正常对照组睑缘后唇和下睑结膜囊的细菌分布,发现痤疮丙酸杆菌、肺炎克雷伯菌、产酸克雷伯菌和红

球菌仅存在于干眼患者的眼表(图 1),且中、重度干眼与对照组相比较,细菌计数的丰度差值具有统计学意义。另外一项研究对干燥综合征患者与对照组眼部、口腔和肠道微生态进行比较,发现两组人群眼部微生物组成没有明显差异,但口腔和肠道菌群多样性减少,而且观察到一些特异的菌属改变^[16]。相比于对照组,干燥综合征组的拟杆菌属、准拟杆菌属、肠球菌、普氏菌的相对丰度减少,而假丁酸弧菌属、埃希氏杆菌属、布劳特氏菌属、链球菌属的相对丰度增加。陈红等^[17]采用宏基因组测序技术对 20 例干眼患者和 90 名健康受试者眼表微生物的生物群落多样性、相对丰度及代谢途径进行比较,并对其抗生素抗性基因进行分析。结果显示,干眼患者与健康受试者眼表微生物的群落构成较为相似,差异无统计学意义;干眼患者眼表 15 种微生物的相对丰度较高,健康受试者 10 种微生物的相对丰度较高;在干眼患者的眼表微生物代谢途径中,路邓葡萄球菌与其他微生物共享的代谢途径最多。路邓葡萄球菌具有多种潜在的毒力因子,比其他的凝固酶阴性葡萄球菌具有更高的致病性^[18];在健康受试者眼表微生物代谢途径中,缓症链球菌参与的代谢途径最多。这表明虽然干眼患者眼表微生物的多样性与健康受试者相似,但某些特定种属的微生物在相对丰度及代谢途径上存在着显著的差异。



图 1 基因测序法检测正常人及干眼患者眼表常见菌群分布示意图(注:白色方形的大小表示该菌在正常人眼表菌群的比例高低,圆形大小表示该菌在干眼患者眼表菌群的比例高低,从大到小依次代表占比 20% 以上,10% ~ 20%,1% ~ 10% 和 1% 以下)

四、眼表微生物在干眼发病机制中的作用

越来越多的研究表明,眼部许多疾病的发生发

展,都与微生物的感染密切相关(如葡萄膜炎^[19]、青光眼^[20]以及眼部的炎症性疾病^[21])。微生物能够促进树突状细胞及调节性 T 细胞的产生,并通过自然杀伤 T 细胞来调节炎症细胞因子的释放,从而发挥其免疫调控的作用^[22]。新版“泪膜与眼表协会干眼研究报告”(the Tear Film and Ocular Surface Society, Dry Eye Workshop, TFOS DEWS) II 2017 构建了一个简单的干眼发病机制模型^[1]。在该模型中,眼表微生态失衡扮演着重要角色。它引起的睑缘炎会影响泪膜稳定性,泪液蒸发加快导致泪液高渗,刺激眼表面上皮细胞丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAP 激酶)和核因子 κ B(nuclear factor kappa B, NF κ B) 信号通路的激活^[23]。一方面产生炎症细胞因子(IL-1a、IL-1b)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和蛋白酶,如基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase-9, MMP9)^[24];另一方面导致炎症细胞在眼表聚集,产生炎症介质^[25-27]。这些炎症介质和泪液高渗共同作用,导致糖基黏蛋白表达降低,表面上皮细胞凋亡^[28]和杯状细胞丧失。泪液高渗本身也会破坏角膜上皮细胞^[29]。杯状细胞密度减少是各种干眼^[30-31]的特征,表现为泪液黏蛋白 5 AC(MUC 5 AC)水平的降低^[32-33]。糖基黏蛋白表达降低可能是泪膜破裂和荧光素染色阳性的基础,会启动并恶化眼表的高渗状态,形成恶性循环,导致并加重干眼症状。

干燥综合征的发病过程与上述模型极为相似:在眼表聚集的 CD4⁺ T 细胞和 B 细胞会破坏唾液腺和泪腺中的分泌性腺泡;结膜浸润的树突状细胞(dendritic cell, DC)和 CD4⁺ T 细胞可引起眼表 IFN- γ 和 IL-17 的水平升高,产生角膜上皮病变;IFN- γ 引起上皮细胞凋亡,杯状细胞丢失,角化上皮前体蛋白产生,从而导致眼表粗糙、干燥^[34-36];IL-17 促进角膜新生淋巴管形成并刺激基质金属蛋白酶(MMP)产生,导致最表层角膜上皮细胞脱落,角膜屏障破坏^[37-38],引起这种免疫性黏膜炎症的因素尚未完全清楚。

Graham 等^[15]通过评估 27 名受试者的眼表细菌和杯状细胞密度,发现细菌数与杯状细胞密度负相关。de Paiva 等^[16]发现,干燥综合征患者眼部以及全身症状的严重程度评分与微生物多样性负相关;饮用抗菌素水诱导全身菌群失调的小鼠细胞因子含量改变,杯状细胞密度降低,角膜屏障功能受

损。

眼表微生态可以影响眼表微环境。反过来,泪腺、结膜杯状细胞和结膜上皮细胞均可分泌产生具有抗菌功能的蛋白质,包括乳铁蛋白、溶菌酶,防御素 α 、 β 和 IgA 等,进而调节眼表微生态的平衡^[39-42],从而使干眼的发展形成一个相互制约、相互调节的闭环系统。

五、基于微生态的干眼治疗新理念

干眼的发生可能与眼表微生态失衡有关,维持干眼患者眼表微生态平衡是预防继发感染的基础。正确评估干眼患者的眼表微生态是临床干眼病因诊断、药物合理选择的重要依据。目前,利用宏基因组学研究人体微生态已涉及口腔及胃肠道等生态环境^[43],针对眼表微生态群体结构特征的研究还不充分。加强眼表微环境的认识,了解各种微生物之间错综复杂的共栖方式、微生物种群之间的相对平衡、微生物与宿主之间的动态平衡,对眼表疾病诊治、预防起到举足轻重的作用。目前已有研究证实,与单纯使用人工泪液相比,眼表植入益生菌菌株联合人工泪液治疗的效果更佳。Chisari 等^[44]将 60 例临床诊断干眼的受试者平均分成两组,对照组给予人工泪液治疗,实验组给予人工泪液混合布拉酵母菌和粪肠球菌眼药治疗。30 天后对两组受试者行问卷调查的眼表疾病指数(Ocular Surface Disease Index, OSDI)、Schirmer I/II 试验、泪膜破裂时间(BUT)检查。与对照组相比,试验组主观症状减轻,泪液分泌增加(Schirmer I : 9.2 ± 0.2 mm, 12.8 ± 0.4 mm, $P < 0.001$; Schirmer II : 3.6 ± 0.1 mm, 4.6 ± 0.2 mm, $P < 0.001$);泪膜更稳定(BUT: 3.8 ± 0.3 , 6.2 ± 0.2 , $P < 0.001$)。该学者另一项植入双歧杆菌的研究也得到相似的结果^[45]。下一步研究的重点之一可通过全基因组测序技术直接测定干眼患者眼表所有微生物的核酸序列,并分析微生物群落的生长情况,从眼表整体微生物群落角度揭示眼表微生态种群组成的多样性及其相互关系,结合干眼的生理、生化、病理参数,寻找干眼发病机制,这将会为干眼发病机制研究及诊断、治疗提供新的思路,具有一定前景。

参 考 文 献

- [1] Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf*, 2017, 15(3): 438-510.
- [2] Sonawane S, Khanolkar V, Namavari A, et al. Ocular surface extracellular DNA and nuclease activity imbalance: a new paradigm for inflammation in dry eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*,

- 2012, 53(13): 8253-8263.
- [3] Krysko DV, Agostinis P, Krysko O, et al. Emerging role of damage-associated molecular patterns derived from mitochondria in inflammation. *Trends Immunol*, 2011, 32(4): 157-164.
- [4] Chinnery HR, Mclenachan S, Binz N, et al. TLR9 ligand CpG-ODN applied to the injured mouse cornea elicits retinal inflammation. *Am J Pathol*, 2012, 180(1): 209-220.
- [5] Michael EZ, Russell N. Consideration in understanding the ocular surface microbiome. *Am J Ophthalmol*, 2014, 158(3): 420-422.
- [6] Chisari G, Greco C, Chisari EM, et al. Microbiological characteristics of the ocular surface in the patients with discoid lupus erythematosus. *Acta Medica Mediterranea*, 2015, 31: 1057-1062.
- [7] Perkins RE, Kundsinn RB, Pratt MV, et al. Bacteriology of normal and infected conjunctiva. *J Clin Microbiol*, 1975, 1(2): 147-149.
- [8] Simon C, Daniel R. Metagenomic Analyses: Past and Future Trends. *Appl Environ Microbiol*, 2011, 77(4): 1153.
- [9] Chang HL. Bacterial flora of the normal conjunctiva. *Am J Ophthalmol*, 1935, 18(12): 1114-1116.
- [10] Willcox MD. Characterization of the normal microbiota of the ocular surface. *Exp Eye Res*, 2013, 117(12): 99-105.
- [11] Venugopal R, Satpathy G, Sangwan S, et al. Conjunctival microbial flora in ocular Stevens-Johnson syndrome sequelae patients at a tertiary eye care center. *Cornea*, 2016, 35(8): 1117.
- [12] Zhang SD, He JN, Niu TT, et al. Bacteriological profile of ocular surface flora in meibomian gland dysfunction. *Ocul Surf*, 2017, 15(2): 242-247.
- [13] Watters GA, Turnbull PR, Swift S, et al. Ocular surface microbiome in meibomian gland dysfunction. *Clin Exp Ophthalmol*, 2017, 45(2): 105-111.
- [14] Dong Q, Brulc JM, Iovieno A, et al. Diversity of bacteria at healthy human conjunctiva. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(8): 5408-5413.
- [15] Graham JE, Moore JE, Jiru X, et al. Ocular pathogen or commensal; A PCR-Based study of surface bacterial flora in normal and dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48(12): 5616-5623.
- [16] de Paiva CS, Jones DB, Stern ME, et al. Altered mucosal microbiome diversity and disease severity in Sjögren syndrome. *Sci Rep*, 2016, 6: 23561.
- [17] 陈红, 文小凤, 邓裕华, 等. 干眼患者眼表宏基因组研究. *眼科新进展*, 2017, 37(2): 129-132.
- [18] Frank KL, Del Pozo JL, Patel R. From clinical microbiology to infection pathogenesis: how daring to be different works for staphylococcus lugdunensis. *Clin Microbiol Rev*, 2008, 21(1): 111-133.
- [19] Doan T, Wilson MR, Crawford ED, et al. Illuminating uveitis: metagenomic deep sequencing identifies common and rare pathogens. *Genome Med*, 2016, 8(1): 90.
- [20] Astafurov K, Elhawry E, Ren L, et al. Oral microbiome link to neurodegeneration in glaucoma. *PLoS One*, 2014, 9(9): e104416.
- [21] Fierer N, Lauber CL, Ramirez KS, et al. Comparative metagenomic, phylogenetic and physiological analyses of soil microbial communities across nitrogen gradients. *ISME J*, 2012, 6(5): 1007-1017.
- [22] Horai R, Zárate-Bladés CR, Dillenburg-Pilla P, et al. Microbiota-dependent activation of an autoreactive t cell receptor provokes autoimmunity in an immunologically privileged site. *Immunity*, 2015, 43(2): 343-353.
- [23] Li DQ, Chen Z, Song XJ, et al. Stimulation of matrix metalloproteinases by hyperosmolarity via a JNK pathway in human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004, 45(12): 4302-4311.
- [24] de Paiva CS, Corrales RM, Villarreal AL, et al. Corticosteroid and doxycycline suppress MMP-9 and inflammatory cytokine expression, MAPK activation in the corneal epithelium in experimental dry eye. *Exp Eye Res*, 2006, 83(3): 526-535.
- [25] Baudouin C. The pathology of dry eye. *Surv Ophthalmol*, 2001, 45(Suppl 2): S211-S220.
- [26] Mauris J, Dieckow J, Schob S, et al. Loss of CD147 results in impaired epithelial cell differentiation and malformation of the meibomian gland. *Cell Death Dis*, 2015, 6: e1726.
- [27] Kenchegowda D, Swamynathan S, Gupta D, et al. Conditional disruption of mouse Klf5 results in defective eyelids with malformed meibomian glands, abnormal cornea and loss of conjunctival goblet cells. *Dev Biol*, 2011, 356(1): 5-18.
- [28] Yeh S, Song XJ, Farley W, et al. Apoptosis of ocular surface cells in experimentally induced dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 44(1): 124-129.
- [29] Kam W, Sullivan DA, Sullivan BD, et al. Does hyperosmolarity induce an irreversible process leading to human corneal epithelial cell death?. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(12): 6181.
- [30] Brignole F, Pisella PJ, Goldschild M, et al. Flow cytometric analysis of inflammatory markers in conjunctival epithelial cells of patients with dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000, 41(6): 1356-1363.
- [31] Kunert KS, Tisdale AS, Gipson IK. Goblet cell numbers and epithelial proliferation in the conjunctiva of patients with dry eye syndrome treated with cyclosporine. *Arch Ophthalmol*, 2002, 120(3): 330-337.
- [32] Arguñeso P, Balarám M, Spurrmichaud S, et al. Decreased levels of the goblet cell mucin MUC5AC in tears of patients with Sjögren syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2002, 43(4): 1004-1011.
- [33] Zhao H, Jumblatt JE, Wood TO, et al. Quantification of MUC5AC protein in human tears. *Cornea*, 2001, 20(8): 873-877.
- [34] de Paiva CS, Villarreal AL, Corrales RM, et al. Dry eye-induced conjunctival epithelial squamous metaplasia is modulated by interferon-gamma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48(6):

- 2553-2560.
- [35] Zhang X, de Paiva CS, Su Z, et al. Topical interferon-gamma neutralization prevents conjunctival goblet cell loss in experimental murine dry eye. *Exp Eye Res*, 2014, 118: 117-124.
- [36] Zhang X, Chen W, de Paiva CS, et al. Interferon- γ exacerbates dry eye-induced apoptosis in conjunctiva through dual apoptotic pathways. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(9): 6279-6285.
- [37] de Paiva CS, Chotikavanich S, Pangelinan SB, et al. IL-17 disrupts corneal barrier following desiccating stress. *Mucosal Immunol*, 2009, 2(3): 243-253.
- [38] Chauhan SK, Jin Y, Goyal S, et al. A novel pro-lymphangiogenic function for Th17/IL-17. *Blood*, 2011, 118(17): 4630-4634.
- [39] Samuel C, Motoko K, Ryuji H, et al. Lactoferrin rescues tear secretion in a restraint and desiccating stress model of dry eye disease possibly by upregulating brain derived neurotrophic factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(7): 329.
- [40] Careba I, Chiva A, Totir M, et al. Tear lipocalin, lysozyme and lactoferrin concentrations in postmenopausal women. *J Med Life*, 2015, 8 Spec Issue: 94-98.
- [41] Zhou L, Huang LQ, Beuerman RW, et al. Proteomic analysis of human tears: defensin expression after ocular surface surgery. *J Proteome Res*, 2004, 3(3): 410-416.
- [42] Kugadas A, Wright Q, Geddes-McAlister J, et al. Role of microbiota in strengthening ocular mucosal barrier function through secretory IgA. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58(11): 4593-4600.
- [43] Ames NJ, Sulima P, Ngo T, et al. A characterization of the oral microbiome in allogeneic stem cell transplant patients. *PLoS One*, 2012, 7(10): e47628.
- [44] Chisari G, Chisari EM, Borzi AM, et al. Aging eye microbiota in dry eye syndrome in patients treated with enterococcus faecium and saccharomyces boulardii. *Curr Clin Pharmacol*, 2017, Jul 4. doi: 10.2174/1574884712666170704145046. [Epub ahead of print]
- [45] Chisari G, Chisari EM, Francaviglia A, et al. The mixture of bifidobacterium associated with fructo-oligosaccharides reduces the damage of the ocular surface. *Clin Ter*, 2017, 168(3): e181-e185.

(收稿日期:2017-09-25)

· 综述 ·

角膜内皮移植技术的发展

史沛艳 王婷

【摘要】 角膜内皮移植术已成为治疗各种原因引起的角膜内皮功能失代偿的首选术式。角膜内皮移植手术与穿透性角膜移植手术相比,其较好地保持了眼前节的生物学完整性,术后视力恢复更快、更好,大大降低术后并发症等。本文就角膜内皮移植技术的发展过程,主要手术方式,手术的优缺点及术后并发症等进行综述,以期为临床应用提供参考。(国际眼科纵览, 2017, 41: 336-341)

【关键词】 角膜内皮功能失代偿;后弹力层角膜内皮移植术;角膜疾病;角膜内皮;术后并发症
基金项目:山东省重点研发计划(2015GGH318010)

The development of endothelial keratoplasty SHI Pei-yan¹, WANG Ting². 1. School of Medicine and Life Sciences, University of Jinan-shandong Academy of Medical Sciences, Shandong Eye Hospital, Jinan 250200, China; 2. Shandong Eye Hospital, Shandong Eye Institute, Jinan 250021, China

Corresponding author: WANG Ting, Email: wt-ting@163.com

【Abstract】 Endothelial keratoplasty has become the first choice for the treatment of endothelial dysfunction. Compared with penetrating keratoplasty, endothelial keratoplasty preserved the biological integrity of the anterior segment, better and faster recovery of postoperative visual, reduced complications greatly. In this

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-5803.2017.05.010

作者单位:250200 济南大学 山东省医学科学院 医学与生命科学学院 山东省眼科医院(史沛艳);250021 山东省济南市,山东省眼科研究所 山东省眼科医院(王婷)

通信作者:王婷,Email:wt-ting@163.com