

· 论 著 · DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 15. 010

甲状腺功能对未并发甲状腺相关眼病患者眼表的影响

陆永经, 黄迪开, 袁婷婷, 莫海花, 邱兴志, 冯小芳
(广西壮族自治区民族医院核医学科, 南宁 530001)

摘 要:**目的** 观察甲状腺功能水平对未并发甲状腺相关眼病(TAO)患者眼表功能的影响。**方法** 选取 2012 年 1 月至 2017 年 1 月该院收治的甲状腺功能异常但未并发 TAO 的患者 2 365 例纳入研究组, 同期健康体检者 100 例纳入对照组。检测研究对象血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3)、游离甲状腺素(FT_4)、促甲状腺激素(TSH)与促甲状腺激素受体抗体(TRAb)水平, 根据测定结果将甲状腺功能异常患者分成甲状腺功能亢进(甲亢)组和甲状腺功能减退(甲减)组、TSH 增高组和 TSH 降低组及 TRAb 阳性组和 TRAb 阴性组。对各组受试者甲状腺功能水平、泪液分泌试验(SIT)、泪膜破裂时间(BUT)、眼球突出度、眼表疾病指数(OSDI)评分、角膜荧光染色(FS)及角膜炎症指数评分比较分析。**结果** 与对照组比较, 研究组 BUT 值明显偏低, 而 FS、OSDI 评分与角膜炎症指数评分明显偏高, 差异有统计学意义($P<0.05$); 甲亢组 BUT 值明显低于甲减组和对照组($P<0.05$)。TSH 增高组患者 FS 与 OSDI 评分明显低于 TSH 降低组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 甲亢组 FS 明显高于甲减组和对照组($P<0.05$), 甲亢组和甲减组 OSDI 评分与角膜炎症指数评分均明显高于对照组($P<0.05$)。TRAb 阳性组患者 FS 与 OSDI 评分明显高于 TRAb 阴性组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。血清 TSH 与角膜炎症指数、OSDI 评分呈正相关($P<0.05$)。**结论** 即使未伴有 TAO, 甲状腺功能异常患者也可存在眼表功能损伤, 甲状腺功能亢进、血清 TSH 及 TRAb 水平可能是导致眼表功能损伤主要原因。

关键词: 甲状腺功能; 甲状腺相关眼病; 眼表功能

中图分类号: R581.9

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)15-2225-05

Effect of thyroid function on ocular surface in patients with non-concurrent thyroid associated ophthalmopathy

LU Yongjing, HUANG Dikai, YUAN Tingting, MO Haihua, QIU Xingzhi, FENG Xiaofang

(Department of Nuclear Medicine, Guangxi Zhuang Autonomous Region National Hospital, Nanning, Guangxi 530001, China)

Abstract:**Objective** To observe the effect of thyroid function on ocular surface function in patients with non-concurrent thyroid associated ophthalmopathy (TAO). **Methods** From January 2012 to January 2017, 2 365 patients with abnormal thyroid function but without TAO were enrolled in research group. A total of 100 healthy subjects were selected into control group. Serum free Triiodothyronine (FT_3), free thyroxine (FT_4), thyroid-stimulating hormone (TSH) and thyrotropin receptor antibody (TRAb) were detected, and the patients were divided into hyperthyroid group and hypothyroidism group, TSH increased group and TSH reduction group, TRAb positive group and TRAb negative group. Thyroid functional level, basal tear secretion test (SIT), tear rupture time (BUT), ocular surface disease index (OSDI) score, corneal fluorescein staining (FS) and corneal inflammation index were compared between the subjects in each group. **Results** Compared with the control group, the BUT value of the study group was significantly lower, FS, OSDI score, and corneal inflammation index scores were significantly higher ($P<0.05$). The BUT value of the hyperthyroidism group was significantly lower than that of the hypothyroidism group and control group ($P<0.05$). The FS and OSDI in patients with elevated TSH were significantly lower than those in patients with lower TSH ($P<0.05$). The FS in hyperthyroidism group was significantly higher than that in hypothyroidism group and control group ($P<0.05$). The OSDI score and corneal inflammation index score in the hyperthyroidism group and the hypothyroidism group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). The FS and OSDI score in the TRAb-positive group were significantly higher than those in the TRAb-negative group ($P<0.05$). Serum TSH positively correlated with corneal inflammation index and OSDI score ($P<0.05$). **Conclusion** Even if TAO don't associate with thyroid dysfunction, there might be ocular surface injury, hyperthyroidism, serum TSH and TRAb levels might be the main cause of ocular surface damage.

Key words: thyroid function; thyroid associated ophthalmopathy; ocular surface function

甲状腺相关眼病(TAO)是一种常见眼眶疾病,主要发生在眼球后部肌肉组织和眼球周围,是免疫相关的炎症性疾病^[1]。TAO 发病率居成人眼眶疾病的首位,发病年龄跨度大,症状复杂,转归个体差异大^[2]。眼表的概念由 THOFT 等^[3]首次提出,其解剖学含义指起始于上、下眼睑缘灰线之间的所有上皮组织,包括结膜上皮和角膜上皮。眼表功能损伤后,患者可出现眼红、畏光、异物感等不适,严重者会出现视力下降^[4]。TAO 和眼表的发病机制尚不完全清楚,有报道眼表发病不仅与眼球突出度增加、泪液蒸发加速、睑裂增宽等有关,还与 TAO 存在密切关系^[5]。也有学者认为 TAO 患者眼表发病与结膜鳞状上皮化生及杯状细胞、上皮细胞的减少有关^[6];关于 TAO 与睑板腺之间的联系,有学者认为 TAO 患者可出现阻塞性睑板腺功能障碍^[7]。基于前人的研究,笔者认为 TAO 患者存在结膜、角膜、泪腺等眼表系统损伤,并且这些损伤会对眼表功能产生损伤。但眼表功能损伤并不全由 TAO 引起,临床中经常发现,很多的眼表损伤患者,并未发现伴有 TAO,这类患者眼表损伤可能与其甲状腺功能水平异常有关。本研究通过对甲状腺功能异常者行相关检测,以观察甲状腺功能水平对未并发 TAO 患者眼表功能的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 1 月至 2017 年 1 月本院收治的甲状腺功能异常但未并发 TAO 的患者 2 365 例纳入研究组,其中男 974 例,女 1 391 例,年龄 27~70 岁,共 2 365 眼。纳入标准:(1)甲状腺功能检测 4 项中的任意 2 项超过正常范围者,正常参考范围参考 Bartley 诊断标准^[8],游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3)为 3.2~6.5 pmol/L,血清游离甲状腺素(FT_4)为 10.7~23.4 pmol/L,促甲状腺激素(TSH)为 0.35~5.50 mIU/L,促甲状腺激素受体抗体(TRA b)<1.75 U/L;(2)年龄>18 周岁。排除标准:(1)伴有睑缘炎或睑板腺功能障碍;(2)有过过敏性结膜炎病史、眼部手术史等;(3)使用非甾体抗炎药、人工泪液或 3 月内使用碘 131 药物治疗者;(4)确诊为干眼者;(5)伴有干燥综合征者;(6)具有风湿免疫系统疾病者;(7)患有其他影响甲状腺功能的疾病者。根据甲状腺功能检测结果,将研究组患者分为甲状腺功能亢进组(甲亢组)和甲状腺功能减退组(甲减组)、TSH 增高组和 TSH 降低组、TRA b 阳性组和 TRA b 阴性组。同期健康体检者 100 例纳入对照组,其中男 36 例,女 64 例;年龄 26~65 岁,共 102 眼。研究组和对照组性别构成比、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 一般检查 检查有无干眼症状,并进行视力、验光、眼底、眼压、裂隙灯、眼眶专科检查等。

1.2.2 甲状腺功能检测 收集受试者空腹静脉血

1.5~2.0 mL,分离血清,-20℃下保存。 FT_3 、 FT_4 、TSH 采用放射免疫法(RIA)检测,试剂盒购自上海恒远生物科技有限公司,GC-911r 放射免疫计数仪购自中国科技大学科技实业有限公司。血清 TRA b 采用 ELISA 测定,试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司,DG3022A 型 ELISA 检测仪购自华东电子管厂。

1.2.3 泪液分泌试验(SIT) 检测室内灯光保持在中等亮度,受试者背光而坐,双眼注视上方,用盐酸奥布卡因(山东博士伦福瑞达制药有限公司)点眼麻醉,将 5 mm×35 mm 的泪液滤纸条(北京海森生物科技有限公司)前段 5 mm 折弯,悬挂于双眼下睑结膜囊中外 1/3 处,双眼轻闭 5 min,取出滤纸条,记录滤纸条被泪水渗湿的长度,滤纸湿长 ≥ 10 mm 为正常。

1.2.4 眼球突出度检查 使用 Hertel 突眼计测量仪测量眼球突出度,测量时将仪器上切置于受试者颞侧眶缘,嘱其平视前方,记录两平面镜中观察到的角膜顶点所对应的数值,取双眼测量结果平均值。

1.2.5 泪膜破裂时间(BUT) 应用眼表综合分析仪测量 BUT,受试者下颌放置于下颌托架上,调节腮拖及升降台将托架上的黑色圆环靠近眼睛,嘱其眨眼数次后注视环中央的红色光点,睁眼进行检查,持续至下一次眨眼,记录视频图像并进行分析计算,每眼均测量 3 次,取其平均值。

1.2.6 角膜荧光染色(FS) 用生理盐水将荧光素钠眼科检查试纸(北京海森生物科技有限公司)含荧光素钠的一端浸湿染色,将结膜囊内滴入 1 滴,应用眼表综合分析仪观察,受检者下颌放置于下颌托架上,调节升降台及腮拖使眼睛接近托架上的黑色圆环,嘱其眨眼数次后注视环中央的红色光点,在睁眼状态下进行检查,分成颞上、颞下、鼻上及鼻下 4 个象限,采用 CX23 裂隙灯显微镜(日本 Olympus)观察角膜染色情况。评分标准:根据染色程度与面积将 4 个象限的 FS 评分设置为 0~3 分,满分为 12 分,得分越高代表疗效越差。

1.2.7 眼表疾病指数(OSDI) 采用问卷进行调查并记录,OSDI 评分由眼部不适、视力功能、环境诱发因素共 3 部分、12 项组成,每项 0~4 分。视力功能有 4 项,评分记作 A(0~16 分);眼部不适有 5 项,评分记作 B(0~20 分);环境诱发因素有 3 项,评分记为 C(0~12 分)。A、B、C 三项总分记为 D,受试者回答问题的数量记为 E,OSDI 分=25×D/E,OSDI 分数越低,表示眼表不适越轻,反之则越严重。

1.2.8 角膜炎症指数 使用裂隙灯显微镜评估角膜炎症指数,共 3 项内容,包括(1)中央角膜水肿评分:无水肿记 0 分;轻度水肿,看得清虹膜纹理者记 1 分;中度水肿,看不清虹膜纹理记 2 分;严重水肿,虹膜与瞳孔看不清记 3 分。(2)周边角膜水肿评分:无水肿记 0 分;轻度水肿,看得清虹膜纹理者记 1 分;中度水肿,看不清虹膜纹理记 2 分;严重水肿,虹膜与瞳孔看

不清记 3 分。(3)睫状充血评分:无充血记 0 分;充血宽度不超过 1 mm 记 1 分;充血宽度高于 1 mm 不超过 2 mm 记 2 分;充血宽度超过 2 mm 记 3 分。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行数据处理及统计学分析。计量资料数据符合正态分布或呈轻微偏态分布,用 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,多重比较 LSD-*q* 检验,组间比较采用成组 *t* 检验。此外,采用 Pearson 相关检验进行相关性分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 研究组与对照组各项检查指标比较 与对照组比较,研究组 BUT 明显偏低,而 FS、OSDI 评分与角膜炎症指数明显偏高,差异均有统计学意义 ($P<0.05$);2 组研究对象眼球突出度及 SIT 结果比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$),见表 1。

2.2 甲亢组、甲减组及对照组各项检查指标比较 整体比较(单因素方差分析)显示,多项指标整体差异有统计学意义 ($P<0.05$)。多重比较并结合主要数据分析:3 组研究对象眼球突出度与 SIT 结果比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。甲亢组 BUT 值明显低于甲减组和对照组,差异有统计学意义 ($P<0.05$),甲减组与对照组 BUT 值差异无统计学意义 ($P>0.05$)。甲亢组 FS 明显高于甲减组和对照组,差异有统计

学意义 ($P<0.05$),甲减组与对照组差异无统计学意义 ($P>0.05$)。甲亢组和甲减组 OSDI 评分与角膜炎症指数均明显高于对照组,差异有统计学意义 ($P<0.05$),甲亢组和甲减组之间差异无统计学意义 ($P>0.05$),见表 2。

2.3 TSH 增高组、TSH 降低组各项检查指标比较 TSH 增高组患者 FS 及 OSDI 评分明显低于 TSH 降低组,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。2 组患者眼球突出度、SIT 结果、BUT 及角膜炎症指数比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$),见表 3。

2.4 TRAb 阳性组与 TRAb 阴性组各项检查指标比较 TRAb 阳性组患者 FS 及 OSDI 评分明显高于 TRAb 阴性组,差异有统计学意义 ($P<0.05$);2 组患者眼球突出度、SIT 结果、BUT 与角膜炎症指数比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$),见表 4。

2.5 各项检查指标的相关分析 经 Pearson 相关分析:FT₃、FT₄ 与 SIT 结果、BUT、FS、OSDI 及角膜炎症指数无显著线性相关 ($P>0.05$),血清 TSH 与角膜炎症指数呈显著正相关 ($r=0.643, P=0.000$),血清 TRAb 与 FS、角膜炎症指数及 OSDI 评分呈正相关 ($r=0.593, P=0.000; r=0.461, P=0.012; r=0.558, P=0.005$)。

表 1 研究组与对照组各项检查指标比较[$\bar{x}\pm s$]

组别	眼数(眼)	眼球突出度(mm)	SIT 结果(mm)	BUT(s)	FS	角膜炎症指数	OSDI 评分(分)
研究组	2 365	13.21±0.86	11.06±2.55	7.89±1.25	5.05±1.52	0.12±0.06	40.25±8.33
对照组	102	13.19±0.82	10.79±2.63	10.68±1.33	2.55±1.40	0.00±0.01	20.47±9.12
<i>t</i>		0.230	1.046	22.012	16.315	53.115	23.386
<i>P</i>		0.818	0.296	0.000	0.000	0.000	0.000

表 2 甲亢组和甲减组各项检查指标比较[$\bar{x}\pm s$]

组别	眼数(眼)	眼球突出度(mm)	SIT 结果(mm)	BUT(s)	FS	角膜炎症指数	OSDI 评分(分)
甲亢组	1 042	13.20±0.86	10.56±2.35	7.12±1.05* [#]	6.05±1.52* [#]	0.12±0.05*	40.85±8.33*
甲减组	1 323	13.22±0.92	11.21±2.14	9.25±1.17	3.90±1.90	0.11±0.03*	39.37±8.55*
对照组	102	13.19±0.82	10.79±1.63	10.68±1.33	2.55±1.70	0.00±0.01	20.47±9.12 [#]
<i>F</i>		0.046	1.604	356.312	159.449	61.552	214.302
<i>P</i>		0.955	0.202	0.000	0.000	0.000	0.000

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与甲减组比较,[#] $P<0.05$

表 3 TSH 增高组和 TSH 降低组各项检查指标比较[$\bar{x}\pm s$]

组别	眼数 (眼)	TSH (mU/L)	眼球突出度 (mm)	SIT 结果 (mm)	BUT (s)	FS	OSDI 评分(分)	角膜炎症 指数
TSH 增高组	1 126	8.37±2.15	13.17±0.86	11.14±2.43	7.94±1.75	4.65±1.66	39.77±8.38	0.12±0.06
TSH 降低组	1 239	0.05±0.09	13.22±0.82	10.99±2.35	7.82±1.63	5.55±1.55	41.45±9.18	0.11±0.06
<i>t</i>		129.750	1.447	1.525	1.721	13.589	4.653	1.064
<i>P</i>		0.000	0.148	0.127	0.085	0.000	0.000	0.287

表 4 TRAb 阳性组与 TRAb 阴性组各项检查指标比较[$\bar{x}\pm s$]

组别	眼数 (眼)	TRAb (U/L)	眼球突出度 (mm)	SIT 结果 (mm)	BUT (s)	FS	OSDI 评分(分)	角膜炎症 指数
TRAb 阳性组	1 568	11.32±7.15	13.23±0.86	11.08±2.38	7.90±1.45	5.35±1.58	40.80±8.04	0.12±0.09
TRAb 阴性组	797	0.85±0.39	13.18±0.82	10.99±2.25	7.78±1.53	4.00±1.71	40.05±9.10	0.11±0.07
<i>t</i>		57.816	1.357	0.885	1.867	18.612	1.969	1.456
<i>P</i>		0.000	0.175	0.376	0.062	0.000	0.049	0.145

3 讨 论

TAO 是一种不明原因的自身免疫性疾病,可合并甲状腺功能异常,也可单独表现为眼表功能异常。TAO 可涉及眼部所有的组织结构,主要症状为眼表功能受损的表现,如干眼、眼红、畏光、闭合不全、异物感等不适,严重者可发生暴露性角膜炎,从而导致患者视力下降等一系列并发症发生。甲状腺功能异常者也存在干眼、异物感、结膜充血等眼表功能损伤的症状,甚至是甲状腺功能异常的典型症状,说明甲状腺功能异常可能是导致眼表功能损伤的直接原因^[8]。本研究通过对甲状腺功能异常者进行研究,以观察甲状腺功能水平对未并发 TAO 患者眼表功能的影响。所纳入受试者与健康体检志愿者眼球突出度差异不明显,可以排除机械损伤对眼表症状干扰。

泪膜是泪液在结膜囊均匀分布所形成的一层液体薄膜,是构成眼表的重要组织,由水液层、脂质层及黏液蛋白组成,主要作用是保持眼球湿润、改善眼睛屈光系统,泪膜稳定是维持眼表健康的重要因素^[9]。正常情况下泪液以一定的速度不断地蒸发和被吸收,同时泪腺也持续地分泌一定量的新泪液进行补充,从而保证泪膜各层结构正常,以维持眼表健康、舒适的微环境和抗感染能力。无论什么原因导致的泪膜改变,均导致泪膜质或量或动力学的异常,引起泪膜不稳定性,形成干眼,最终导致眼表功能损伤^[10-11]。本研究结果显示,相对于对照组,甲状腺功能异常者 BUT 明显缩短,低于 10 s,提示泪膜不稳定,有眼表功能损伤,进一步分析发现,甲亢组患者 BUT 值明显低于甲减组 and 对照组,甲亢组 FS 明显高于甲减组 and 对照组,说明甲亢组患者眼表功能损伤比甲减组更严重,提示甲亢患者的高代谢状态与眼表功能损伤密切相关,与既往的研究结果一致^[12-13],可能的原因:高代谢状态下脂质与蛋白质降解加速,泪膜中蛋白成分分解过快破坏了泪膜的稳定性,脂质的异常也会导致泪膜蒸发加快。本研究中甲亢组和甲减组 OSDI 评分与角膜炎症指数均明显高于对照组,说明甲状腺功能异常尤其是甲亢患者存在泪膜破坏。故认为高代谢状态是眼表损伤产生的可能机制之一。

在一项大鼠甲状腺功能异常模型试验中,大鼠泪腺、结膜上皮和角膜上皮均有甲状腺激素受体表达,提示泪腺和眼表均是甲状腺激素的靶器官^[14]。本研

究中,TSH 增高组和 TSH 降低组眼表功能损伤均比对照组严重,相关性分析结果显示,血清 TSH 与角膜炎症指数呈正相关。说明甲状腺功能水平异常时,结膜上皮和角膜上皮会受到影响,进而引起眼表功能异常。血清 TRAb 是直接作用于 TSH 受体的抗体,属于一种免疫球蛋白(IgG),研究发现,TRAb 是导致 Graves 病的主要病因。TRAb 与 TSH 特异性结合,刺激甲状腺的生长并增强其功能,甲状腺功能亢进,影响泪膜的稳定性,导致眼表功能损伤。本研究中 TRAb 阳性组患者 FS 与 OSDI 评分显著高于 TRAb 阴性组,相关性分析发现,TRAb 与 FS、角膜炎症指数及 OSDI 评分呈正相关,说明血清 TRAb 阳性也是导致眼表功能损伤的原因之一。

综上所述,即使未伴有 TAO,甲状腺功能异常患者也可存在眼表功能损伤,甲状腺功能亢进、血清 TSH 及 TRAb 水平可能是导致眼表功能损伤的原因。

参考文献

[1] 赵堪兴,杨培增. 眼科学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社,2012.

[2] 许诺,黄丹平,宋亦悦,等. 甲状腺相关眼病患者眼表损伤与相关因素分析[J]. 中山大学学报(医学科学版),2010, 31(6):833-837.

[3] THOFT R A, FRIEND J. Biochemical transformation of regenerating ocular surface epithelium[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci,1977,16(1):14-20.

[4] BAHN R S. Graves' ophthalmopathy[J]. N Engl J Med, 2010,362(8):726-738.

[5] VERSURA P,CAMPOS E C. The ocular surface in thyroid diseases[J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol,2010, 10(5):486-492.

[6] SELTER J H,GIRE A I,SIKDER S. The relationship between Graves' ophthalmopathy and dry eye syndrome[J]. Clin Ophthalmol,2015,9:57-62.

[7] 张磊,何彦津. 活动期甲状腺相关眼病泪液中神经生长因子与泪膜稳定性的相关性研究[J]. 中华实验眼科杂志, 2013,31(2):191-195.

[8] GÜRDAL C,SARAÇ O,GENÇ I, et al. Ocular surface and dry eye in Graves' disease[J]. Curr Eye Res,2011,36 (1):8-13.

[9] ZHANG L,HE Y J. The relationship (下转第 2231 页)

FBP-3 水平明显高于中晚期直肠癌患者,并且血清 IGFBP-3 水平与淋巴结转移相关。ZHAO 等^[14]在对食管肿瘤的研究中发现,IGFBP-3 表达与肿瘤分期呈负相关,YAN 等^[15]在对肝癌的研究中发现,中晚期患者肝癌组织中 IGFBP-3 表达明显降低。以上研究与本研究对直肠癌的研究结果基本一致,这提示血清 IGFBP-3 水平检测作为判断直肠癌预后评估指标具有一定的临床意义。

目前,CEA 被广泛用于临床直肠癌辅助诊断,而其在非肿瘤性疾病中也不同程度的升高,缺乏足够的特异度^[16]。ZHU 等^[17]发现,CEA 对直肠癌的诊断下面积为 0.719,灵敏度为 74.6%,特异度为 84.3%。本研究发现血清 IGFBP-3 诊断直肠癌的灵敏度和特异度均优于血清 CEA 水平。因此,血清 IGFBP-3 对直肠癌具有一定的诊断价值,值得进一步扩大样本量进行研究。

综上所述,血清 IGFBP-3 水平与直肠癌的分期和远端转移相关,其有望成为实验室诊断直肠癌新的标志物,值得扩大样本量进一步研究。

参考文献

[1] KASPRZAK A,KWASNIEWSKI W,ADAMEK A,et al. Insulin-like growth factor (IGF) axis in cancerogenesis[J]. *Mutat Res Rev Mutat Res*,2017,772:78-104.

[2] BAXTER R C. IGF binding proteins in cancer:mechanistic and clinical insights[J]. *Nat Rev Cancer*,2014,14(5):329-341.

[3] TAS F,BILGIN E,TASTEKIN D,et al. Serum IGF-1 and IGFBP-3 levels as clinical markers for patients with lung cancer[J]. *Biomed Rep*,2016,4(5):609-614.

[4] PAPADAKIS G Z,MAVROUDIS D,GEORGOULIAS V,et al. Serum IGF-1,IGFBP-3 levels and circulating tumor cells (CTCs) in early breast cancer patients[J]. *Growth Horm IGF Res*,2017,33:28-34.

[5] TAS F,KARABULUT S,SERILMEZ M,et al. Clinical significance of serum insulin-like growth factor (IGF-1) and insulin like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) in patients with epithelia ovarian cancer[J]. *Tumor Biol*,2014,35(4):3125-3132.

[6] VIGNERI P G,TIRRO E,PENNISI M S,et al. The insulin/igf system in colorectal cancer development and resistance to therapy[J]. *Front Oncol*,2015,15:230.

[7] TENG J A,WU S G,CHEN J X,et al. The activation of ERK1/2 and JNK MAPK signaling by insulin/IGF-1 is responsible for the development of colon cancer with type 2 diabetes mellitus[J]. *PLoS One*,2016,11(2):1-16.

[8] 郝希山,魏于全. 肿瘤学[M]. 北京:人民卫生出版社,2010.

[9] UICC. TNM classification of malignant tumors[M]. 7th. New York:Wiley&Liss,2009.

[10] JEMAL A,BRAY F,CENTER M M,et al. Global cancer statistics[J]. *CA Cancer J Clin*,2011,61(2):69-90.

[11] SIEGEL R L,MILLER K D,JEMAL A. Cancer statistics[J]. *CA Cancer J Clin*,2016,66(1):7-30.

[12] 康军鹏,郭淑琴,张云良,等. 直肠癌组织 IGF-1 与 IGFBP-3 表达临床意义分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*,2014,21(18):1440-1444.

[13] YONEYAMA T,OHTSUKI S,HONDA K,et al. Identification of IGFBP2 and IGFBP3 AS complementary biomarkers for CA199 in early-stage pancreatic cancer using a combination of antibody-based and LC-MS/MS-based proteomics[J]. *PLoS One*,2016,11(8):1-23.

[14] ZHAO L,HE L R,ZHANG R,et al. Low expression of IGFBP-3 predicts poor prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Med Oncol*,2012,29(4):2669-2676.

[15] YAN J,YANG X,LI L,et al. Low expression levels of insulin-like growth factor binding protein-3 are correlated with poor prognosis for patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Oncol letter*,2017,13(5):3395-3402.

[16] SCHIMANSKI C,FRERICHS K,RAHMAN F A,et al. High miR-196a levels promote the oncogenic phenotype of colorectal cancer cells[J]. *World J Gastroenterol*,2009,15(17):2089-2096.

[17] ZHU J,DONG H,ZHANG,et al. Combined assays for serum carcinoembryonic antigen and microRNA-17-3p offer improved diagnostic potential for stage I/II colon cancer[J]. *Mol Clin Oncol*,2015,3(6):1315-1318.

(收稿日期:2018-01-28 修回日期:2018-04-07)

(上接第 2228 页)

between the nerve growth factor level in tears in active-thyroid-associated ophthalmopathy and tear film stability[J]. *Chin J Exp Ophthalmol*,2013,31(2):191-195.

[10] 邹红蕾. 甲状腺相关眼病眼表功能临床分析研究[D]. 南昌:南昌大学,2016.

[11] 张红娟,张遵城,毛春洁. 不伴有甲状腺功能相关眼病的甲状腺功能异常与眼表损伤的关联性分析[J]. *中华实验眼科杂志*,2017,35(1):58-63.

[12] UJHELYI B,GOGOLAK P,ERDEI A,et al. Graves' orbitopathy results in profound changes in tear composi-

tion:a study of plasminogen activator inhibitor-1 and seven cytokines[J]. *Thyroid*,2012,22(4):407-414.

[13] MATHEIS N,GRUS F H,BREITENFELD M,et al. Proteomics differentiate between thyroid-associated orbitopathy and dry eye syndrome[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*,2015,56(4):2649-2656.

[14] KIM Y S,KWAK A Y,LEE S Y,et al. Meibomian gland dysfunction in Graves' orbitopathy [J]. *Can J Ophthalmol*,2015,50(4):278-282.

(收稿日期:2018-01-02 修回日期:2018-03-12)