

# 眼表黏蛋白的研究进展及其与干眼的相关性

祁悄然, 沈光林, 马晓萍

作者单位: (200032) 中国上海市, 复旦大学附属中山医院眼科  
作者简介: 祁悄然, 女, 复旦大学在读硕士研究生, 研究方向: 眼表疾病、眼整形。  
通讯作者: 马晓萍, 女, 硕士, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼表疾病、眼整形. xiaopingma@126.com  
收稿日期: 2015-12-17 修回日期: 2016-03-16

## Research progress on mucin and its relevance to dry eye

Qiao-Ran Qi, Guang-Lin Shen, Xiao-Ping Ma

Department of Ophthalmology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

Correspondence to: Xiao-Ping Ma. Department of Ophthalmology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China. xiaopingma@126.com

Received: 2015-12-17 Accepted: 2016-03-16

### Abstract

• Mucins produced by corneal and conjunctival epithelia, conjunctival goblet cells and lacrimal apparatus are important components of precorneal tear film, which play important roles as clearing molecules, lubricating agents, antimicrobial agents, dis-adhesive molecules, protective cell surface barrier, osmosensors and signal transmitter. The understanding of the functional roles of mucins and the regulatory steps governing its synthesis and secretion is necessary to develop effective treatment strategies for dry eye.

• KEYWORDS: ocular surface; mucin; dry eye

Citation: Qi QR, Shen GL, Ma XP. Research progress on mucin and its relevance to dry eye. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2016; 16(4):681-685

### 摘要

眼表黏蛋白由角膜结膜上皮细胞、结膜杯状细胞及泪器(包括泪腺和泪道)产生,是泪膜的重要成分,具有清除、润滑、抗菌、抗黏附、眼表屏障、感受渗透压以及信号转导等功能。对于黏蛋白来源、结构、分类、分布及功能的研究有助于进一步探索黏蛋白与干眼的关系,进一步完善干眼的治疗,并为其治疗提供新的选择。

关键词: 眼表; 黏蛋白; 干眼

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2016.4.23

引用: 祁悄然, 沈光林, 马晓萍. 眼表黏蛋白的研究进展及其与干眼的相关性. *国际眼科杂志* 2016;16(4):681-685

### 0 引言

泪膜覆盖于正常的眼组织表面,最内层由黏蛋白构成。黏蛋白是泪膜的重要组成部分,其改变与眼表疾病的发生发展密切相关。黏蛋白具有清除病原体、过敏源及细胞碎片,润滑眼表保持正常光滑的眼表光学界面,防止病原微生物入侵,抗黏附,感受眼表渗透压以及转导信号等重要作用。黏蛋白的改变会导致眼表疾病的产生。本文就近年来关于眼表黏蛋白的来源、结构、分类、黏蛋白在眼表上皮细胞的分布、功能以及黏蛋白在干眼中的表达变化等研究进行综述。

### 1 眼表黏蛋白的来源

黏蛋白是一个高分子量的糖蛋白家族,存在于几乎所有的黏膜表面。迄今为止,人类基因组图谱中一共确定了23种黏蛋白基因,按照基因克隆的先后顺序命名为MUC1~MUC21,其中包括MUC3A、MUC3B、MUC5AC、MUC5B<sup>[1]</sup>。目前,在人类眼部发现的黏蛋白有MUC1、MUC2、MUC4、MUC5AC、MUC7、MUC13、MUC15、MUC16、MUC17<sup>[1]</sup>、MUC19<sup>[2]</sup>和MUC20<sup>[3]</sup>。例如:角膜上皮细胞表达跨膜黏蛋白MUC1、4、16、20。结膜上皮细胞表达MUC1、4、7、16、20,杯状细胞分泌MUC5AC和MUC19<sup>[2]</sup>;在结膜组织中还检测到黏蛋白MUC2、7和它们的mRNA,以及MUC13、15、17的转录子以及MUC20。泪腺表达MUC1、4、5AC、5B、7、16和19<sup>[2]</sup>,而MUC6仅能检测到其mRNA;泪液排出系统中表达MUC2、5B、5AC、7,而MUC1、4、6仅能检测到其mRNA;MUC16在所有的泪器中均有表达<sup>[4]</sup>。

### 2 黏蛋白的结构

糖基化是指将糖基连接到蛋白质或脂质分子上,使得细胞功能多样化。黏蛋白是迄今为止发现的分子量最大且最高度糖基化的糖蛋白,主要由呼吸道、消化道、生殖道及眼表产生。它们的特点是位于黏蛋白核心肽的中心区域存在富含丝氨酸和苏氨酸的多个串联重复序列,为O-糖基化提供空间。由于黏蛋白基因不同,其氨基酸的串联重复序列的数量各异,而且每个等位基因其串联重复序列的数量也不同,使黏蛋白基因及其合成的蛋白具有多态性。黏蛋白的广泛O-糖基化是由N-乙酰半乳糖胺转移酶(pp-GalNAc-Ts)(一个名为多肽的糖基转移酶家族)的催化反应下将N-乙酰半乳糖胺(N-GalNAc)添加到丝氨酸或苏氨酸串联重复序列中。通过不同糖基转移酶的活化,使得糖类有序的添加,最终达到O-聚糖链的延长。广泛糖基化造成大约55%眼表黏蛋白由O-连接

的聚糖组成。另外,O-聚糖还有助于为黏蛋白主干提供一个延伸的或“瓶刷样”空间构象。

### 3 黏蛋白的分类

由于黏蛋白基因产物的一般结构单元的不同,将黏蛋白分为分泌型黏蛋白和跨膜型黏蛋白。根据黏蛋白形成聚合物的能力,将分泌型黏蛋白进一步分为成胶型黏蛋白和可溶性黏蛋白。

**3.1 跨膜黏蛋白** 跨膜黏蛋白包括 MUC1、3A、3B、4、12、13、15、16、17、20 和 21<sup>[5]</sup>。跨膜型黏蛋白的结构与分泌型黏蛋白存在很大区别。跨膜型黏蛋白为单向的跨膜蛋白质,其特征是:含有一个高度保守的短胞质尾区,一个跨膜结构域(呈亲水性,将其锚定在上皮细胞膜上,形成眼表的糖衣被),一个名为 SEA 模块的一个自我酶解区域,以及一个延伸高度糖基化的细胞外结构域(主要由富含丝氨酸和苏氨酸的重复序列组成,能够促进上皮细胞的顶端细胞多糖-蛋白质复合物的形成)<sup>[5]</sup>。跨膜型黏蛋白一般比凝胶型黏蛋白分子量小,其由于缺乏富含半胱氨酸的结构域,不形成多聚体<sup>[1]</sup>。其中 MUC3A、3B、4、12、13 和 17 在细胞外结构域和跨膜结构域之间的区域内含有表皮生长因子样结构域。MUC1、4、16、20 除了与细胞膜锚定外,还可溶性的形式存在,可能是由于胞外片断从细胞表面脱落,或者在转录后跨膜片段被移除而产生了剪切变异体<sup>[6]</sup>。

**3.2 分泌型黏蛋白** 分泌型黏蛋白包括分为两类,即成胶型黏蛋白,包括 MUC2、5AC、5B、6 和 9;以及可溶性黏蛋白,即 MUC7 和 9。人类眼表产生两种分泌型黏蛋白,即成胶型黏蛋白 MUC5AC 及可溶性黏蛋白 MUC7。

**3.2.1 成胶型黏蛋白** 成胶型黏蛋白其特征为:中央是一个大的串联重复序列,两侧为富含半胱氨酸的结构域,其与所谓的血管性血友病因子 D 区域具有同源性<sup>[5]</sup>。在这一区域内通过二硫键的形成使得单一黏蛋白产生聚合反应。成胶型黏蛋白包括 MUC2、5AC、5B、6 和 19,在它们的串联重复序列的氨基端、羧基端均存在富含半胱氨酸的结构域,其作用是利用半胱氨酸残基在肽链之间形成二硫键,以利于黏蛋白单体的聚合<sup>[1]</sup>。MUC5AC 是存在于人类眼表的黏蛋白,是泪膜中的主要成胶黏蛋白,由结膜杯状细胞分泌。McKenzie 等<sup>[7]</sup>的研究发现泪液中存在另一种成胶型黏蛋白 MUC2,最初在小肠黏膜的杯状细胞中发现,通过应用 PCR 扩增技术,在人类结膜上皮细胞中发现 MUC2 的转录,但同时发现它在眼表的含量远远低于 MUC5AC 含量。他们还推测眼表的 MUC2 由杯状细胞的一个亚型所分泌<sup>[7]</sup>。

**3.2.2 可溶型黏蛋白** 可溶性黏蛋白是目前所知的分子量最小的黏蛋白,因其缺乏半胱氨酸结构域,故以单体的形式被发现<sup>[5]</sup>。可溶型黏蛋白包括 MUC7 和 MUC9。可溶性黏蛋白 MUC7 是由泪腺及结膜复层上皮合成产生, Jumblatt 等<sup>[8]</sup>应用原位杂交技术证实在一部分泪腺腺泡细胞存在 MUC7 mRNA 的表达。Western Blot 印记证实泪腺中 MUC7 的表达,同时,在人类结膜组织中发现 MUC7 的转录及 MUC7 本身,但目前尚无证据表明它在泪膜中存

在。Jumblatt 等<sup>[8]</sup>通过研究得出结论,即人类泪腺组织中存在 MUC7 及 MUC7 相关的 mRNA,而且,结膜黏膜组织也产生 MUC7。

### 4 黏蛋白在眼表的分布

眼表上皮细胞中已发现存在成胶型黏蛋白、细胞表面接触型黏蛋白以及小的可溶性蛋白。它们遍布于角膜和结膜上皮细胞、杯状细胞以及泪器(包括泪腺和泪道)中。

**4.1 角膜和结膜上皮细胞** 过去研究已发现角膜和结膜复层上皮细胞能够表达至少 3 种膜相关性黏蛋白:MUC1、MUC4 和 MUC16。这些跨膜型黏蛋白位于眼表黏膜上皮细胞表面<sup>[5,9]</sup>,即角膜、结膜复层鳞状上皮的细胞最顶端,且聚集在顶端细胞微皱襞的顶端,在上皮细胞与泪膜的交界处形成一个密集的多糖-蛋白质复合物,但是,这些黏蛋白也能从细胞表面释放并在泪膜中检测到<sup>[10]</sup>。MUC1 和 MUC16 出现在角膜和结膜上皮细胞,并通过其胞质尾区与细胞骨架上的蛋白质相互作用<sup>[11]</sup>。MUC1、16、20 表达于眼表上皮细胞全层,而 MUC4 最初发现表达于结膜组织,同时在角膜缘及泪腺中也有表达<sup>[12]</sup>。

MUC4 在结膜上皮细胞中分布最广泛,然而越接近于角膜上皮的中心,MUC4 的数量却明显减少。结膜复层上皮细胞也表达分子量小的、可溶性的 MUC7,且已检测到结膜复层上皮可合成 MUC7。Woodward 等研究表明,通过对人类基因芯片库的分析研究,揭示出 MUC20 是人类结膜上皮细胞中最高度表达的黏蛋白基因<sup>[13]</sup>。MUC20 为在眼表广泛表达的跨膜型黏蛋白,它在人类角膜、结膜上皮细胞中有独特的分布,即位于角膜、结膜复层上皮细胞的中间细胞层<sup>[13]</sup>。在角膜组织中,MUC20 首先发现于角膜复层上皮细胞中间细胞层的细胞膜上<sup>[13]</sup>。MUC20 结合型抗体也首先发现于细胞基底柱状细胞的顶端膜上,而非位于顶端细胞层扁平细胞的顶端膜上,这是与其他跨膜黏蛋白,如 MUC16 相比较而言。类似的情况也发生于结膜组织中,即 MUC20 亦发现于结膜复层上皮细胞中间细胞层的细胞膜上。Jumblatt 等<sup>[8]</sup>研究发现,结膜复层上皮细胞能够合成 MUC7。故目前研究已发现,角膜和结膜复层上皮细胞能够表达至少 5 种黏蛋白,即 MUC1、4、7、16 和 20。

**4.2 结膜杯状细胞** 杯状细胞是插入到结膜上皮细胞间的特化细胞,其在球结膜的鼻下部分数量最多。它们能产生包含成胶型黏蛋白 MUC5AC 的分泌颗粒。由免疫荧光显微技术获得的最近的数据也表明 MUC19 存在于结膜杯状细胞,然而,这尚未经原位杂交技术证实<sup>[14]</sup>。在结膜中可检测到成胶型 MUC2,但尚无书面数据发布证实杯状细胞的特定存在部位。Woodward 等研究表明,通过免疫荧光显微镜检查发现 MUC20 存在于角膜、结膜上皮细胞,而未在杯状细胞中发现,由于其细胞内缺乏与 MUC5AC 共定位的分泌泡结构,因此仍需进一步研究<sup>[13]</sup>。

**4.3 泪腺** MUC1、MUC4、MUC16、MUC5AC、MUC5B、MUC6、MUC7 已被发现存在于泪腺中<sup>[4]</sup>。MUC16 也在 Krause 氏副泪腺以及鼻泪管中检测到<sup>[4]</sup>。MUC1、MUC2、MUC4、MUC5AC、MUC5B、MUC6 以及 MUC7 也在泪囊及



鼻泪管上皮细胞中表达。Jumblatt 等<sup>[8]</sup>研究也发现,泪腺可合成 MUC7。最新研究发现眼表及泪腺中发现成胶型黏蛋白 MUC19 的表达,尽管其生物学功能仍需探索,据推测其很可能与 MUC5AC 起到相同作用<sup>[12]</sup>。

## 5 眼表黏蛋白的功能

O-糖基化蛋白,尤其黏蛋白,在维持眼表稳态中起到重要作用。黏蛋白通过润滑眼表、减少摩擦等减少干燥环境对黏膜上皮细胞的损害。同时,黏蛋白也具有免疫功能,包括巩固上皮屏障,介导多种抗菌成分发挥作用,阻止病原体黏附于眼表<sup>[15]</sup>以及清除病原体以及其他杂质成分<sup>[16]</sup>。另外,黏蛋白还具有影响细胞生长、分化的功能,参与细胞与细胞间以及细胞与基质间反应,以及信号传导的功能<sup>[17]</sup>。

传统意义上,黏蛋白分泌功能就是指成胶型黏蛋白的功能,即润滑与清除防御的功能。最新的证据显示跨膜型黏蛋白也为角膜和结膜上皮细胞提供屏障功能。这一节将讨论分泌型黏蛋白和跨膜型黏蛋白在眼表的功能,包括其共同作用及各自特点。泪腺功能单元(LFU)的不同成分表达不同类型的黏蛋白,并在维持眼表稳态中起到不同作用。

### 5.1 分泌型黏蛋白

**5.1.1 清除作用** 成胶型黏蛋白能够将过敏源和细胞碎片聚集在一起并协助将其清除出黏膜表面。电子显微镜以及 Western Blot 印迹分析显示细胞表面黏蛋白常常在杯状细胞内形成多聚体,但以单体的形式从泪膜中将其分泌出来<sup>[10]</sup>。泪液中低分子量蛋白的出现可能反映出对眼表黏蛋白的特定要求,即角结膜上皮细胞聚合的、黏性的外层将会损坏角膜的透明并不利于光线的折射。

成胶型黏蛋白也可作为病原体的相应受体,因此,有助于黏膜表面的清除病原体。在动物模型中已经证实泪膜中的黏蛋白能够结合绿脓杆菌,因而阻止微生物接触角膜上皮并通过泪腺引流通道将其清除。研究指出,MUC5AC 以凝胶成分遍布上皮细胞表面,能够聚集并清除细胞碎片<sup>[15]</sup>。

**5.1.2 润滑剂** 成胶型黏蛋白能够形成高度水化黏液凝胶并对上皮细胞的表面起润滑作用。分泌型黏蛋白的这一高度亲水的特征可能是它能润滑眼表以及通过眨眼或摩擦降低剪切应力的原因。MUC5AC 为分子量较大的成胶型黏蛋白,由结膜杯状细胞以及泪腺分泌,并组成泪液中含水的凝胶成分。该凝胶成分遍布上皮细胞表面,作为润滑剂润滑眼表<sup>[15]</sup>。

**5.1.3 抗菌剂** 已经证实存在于唾液腺中 20-肽的小分子、可溶性的 MUC7 具有强有力的抗真菌和抗细菌活性<sup>[18]</sup>。尽管还没在泪液中发现 MUC7,但是它很可能在泪腺中也起到抗菌剂的作用。研究指出,MUC5AC 以凝胶成分遍布上皮细胞表面,同时介导抗菌分子及细胞因子来保护眼表环境<sup>[15]</sup>。

### 5.2 跨膜型黏蛋白

**5.2.1 抗黏附功能** 眼表的跨膜黏蛋白分布于眼表黏膜上皮细胞的顶端表面<sup>[9,15]</sup>。由于其具有亲水性,可以吸附

泪膜中的水分,从而稳定角膜和结膜表面的泪膜。由于跨膜黏蛋白和分泌型黏蛋白均带有负电荷,它们之间存在斥力,有利于分泌型黏蛋白随眼睑运动在眼表面分布,具有润滑眼表的作用。跨膜型黏蛋白形成一个厚的细胞表面多糖-蛋白质复合物,能从眼表面的细胞膜延长出 500nm。使用静态和动态流分析,最近证实跨膜型黏蛋白是通过 O-多聚糖的作用实现角膜上皮细胞表面顶端的非黏附特征<sup>[19]</sup>。这些结果表明细胞跨膜型黏蛋白能在眨眼及睡眠时润滑睑缘并防止其与角膜上皮和睑结膜处细胞表面的粘连。MUC1 在抵抗病原体的黏附中起到保护眼表的作用。

**5.2.2 细胞表面的保护屏障功能** 眼表的黏蛋白可以形成保护屏障,具有防止病原微生物入侵的作用。当眼表上皮缺损或变性时,泪膜中的黏蛋白会填补在跨膜蛋白缺损区以维持泪膜的稳定分布。最近的证据表明,跨膜型黏蛋白可以维持黏膜屏障完整性,防止细胞外基质渗透到眼表面的上皮细胞。人类角膜上皮细胞中表达的跨膜黏蛋白能阻止用于检测如干眼等眼表疾病的眼表损害程度的虎红、阴离子及有机染料等细胞外分子渗透到眼表<sup>[11]</sup>。跨膜型黏蛋白的细胞表面屏障的保护功能也存在于其他上皮细胞中,例如胃肠道上皮细胞,黏蛋白以及黏蛋白 O-聚糖的缺失导致黏膜完整性受损,其表现为异硫氰酸荧光素渗透率增加,结肠炎的发展以及全身感染<sup>[20-21]</sup>。

**5.2.3 渗透感受器作用** 最近的对于酵母菌的研究数据表明,随着渗透压的增高,类似黏蛋白的跨膜蛋白 Hrk1 和 Msb2 可以激活 HOG 信号通路<sup>[22]</sup>。因此,可以假设跨膜型黏蛋白在高等真核细胞中可能具有通过胞外域感受细胞外环境的新功能,并能将信号传递到细胞内领域<sup>[23]</sup>。

**5.2.4 信号转导功能** MUC1 细胞浆内肽链的酪氨酸残基磷酸化后,通过与包含 SH2 片段的蛋白相互作用而发挥信号传导作用<sup>[24]</sup>。一些跨膜黏蛋白包含类似表皮生长因子的片段。MUC4 的表皮生长因子片段可以作为配体,调节受体酪氨酸激酶 ErbB2 的活性,从而调节上皮细胞的生长<sup>[25]</sup>。

**5.3 共同作用** 由结膜杯状细胞分泌的成胶型黏蛋白是构成黏液层的主要成分,是泪膜的最深层。包括黏蛋白在内的来源于角膜、结膜上皮细胞的多糖-蛋白质复合物遍布于黏液层。两种类型的黏蛋白即成胶型和跨膜型黏蛋白,协助泪膜中位于黏液层上方的水液层的更新换代。通过这种方式,杯状细胞来源的成胶型黏蛋白与眼表上皮细胞来源的跨膜型黏蛋白共同作用于泪膜的扩散并起到稳定泪膜的作用。且在因角膜异物行上皮细胞清创术的患者,其脂质层的流动在角膜上皮完整区域与正常情况下脂质层流动相同,而在溃疡边缘重新分流并包绕溃疡边缘。因此,在溃疡局部因跨膜型黏蛋白的缺失,泪膜不能正常扩散。这一观察指出跨膜型黏蛋白在眼表上皮细胞的表达对于泪膜的扩散具有重要意义。

## 6 黏蛋白的基因调控机制

环境、生理学因素、病理学因素都能影响黏蛋白基因的表达。这些因素包括空气污染、细菌感染、癌症、囊肿性

纤维化、激素以及胚胎移植。调控黏蛋白基因表达的分子学机制尚未完全明确,但最近研究通过 MUC 2 和 MUC 5AC 调控区的荧光素酶报告基因,揭示了 NF- $\kappa$ B 以及 Sp 家族的转录因子假定的结合靶点的存在,并得出相应结论,即在不同的刺激条件下通过共同信号转导串联途径激活黏蛋白的转录。

眼部维生素 A 的缺乏也会导致眼表异常,比如引起干眼及上皮细胞角质化。维生素 A 缺乏的小鼠,随着其上皮细胞鳞状上皮化生的加重其眼表表达 rMUC4 和 rMUC5AC 的能力逐渐减弱。而即使是因维生素 A 缺乏导致眼表角质化严重的患者,rMUC1 的表达亦未受到影响。因此,维 A 酸类药物能够调节眼表 rMUC4 和 rMUC5AC 的基因表达,可能是与出现在黏蛋白基因调节区的维 A 酸受体相互作用的结果。

## 7 黏蛋白与干眼的关系

干眼是由泪液渗透压升高及眼表炎症反应为特征的多因素疾病。基于以人口为基础的流行病学研究,国际干眼协会(2007)报道在不同年龄层干眼的发病率 5% ~ 35%。除此之外,干眼的影响已扩展到对日常生活活动、社会及身体功能及生活质量等诸多方面。干眼的发病机制是以与疾病相关的眼表损害及主观症状为特征的循环放大过程。由于眼表泪膜渗透压上升及泪膜稳定性,引起包括杯状细胞在内的眼表上皮细胞的凋亡。杯状细胞分泌的成胶型黏蛋白在维持泪膜稳定性上起到了重要作用,杯状细胞数量的减少导致相应黏蛋白的减少,这加剧了泪膜稳定性的下降以及泪膜渗透压的升高,这使得干眼的进程进入一种恶性循环。因此,增加黏蛋白的分泌是打破干眼这一恶性循环的重要治疗目标。

**7.1 干眼中黏蛋白的改变** 泪液渗透压的升高和泪膜不稳定是干眼发生的两大核心机制<sup>[1]</sup>,任何引起泪膜不稳定或泪液渗透压升高的因素都可导致泪液蒸发过多,最终导致干眼的发生,而干眼又会进一步破坏泪膜的稳定性并进一步升高泪液渗透压,因此两者互为因果。泪液渗透压升高可激活一系列的炎症反应造成眼表上皮的破坏,这些破坏包括细胞凋亡、杯状细胞减少以及黏蛋白的改变,它们均可引起泪膜不稳定,从而加剧泪液渗透压的升高,形成恶性循环。因此黏蛋白的改变,包括量的减少和糖基化的改变,是干眼发病机制中的中间环节,同时也是干眼的结果之一。

泪液质或量的下降是干眼的特点,同时炎症反应在干眼的发病机制中也起到重要作用。由于黏蛋白是泪液的重要组成部分,故可推测出眼表黏蛋白表达的变化影响到干眼患者泪液的形成。因此,干眼中 O-聚糖型黏蛋白表达以及糖基化的改变是视觉科学家仍想探索研究的主题,但显然这项研究存在较大的挑战,比如对收集的干眼患者的微量泪液样本的成分进行研究。很可能是由于泪液样本容量的限制、病因学的多样性以及严重程度不同最终导致关于干眼中黏蛋白表达的大量报告结论的不一致。尽管目前存在的研究很少具有共同的主线,但能得出一个普遍关注的结论,即干眼患者缺乏杯状细胞,因此

MUC5AC 表达减少,尤其在中重度干眼患者中尤为明显<sup>[26-27]</sup>。有趣的是,在两只不同的缺乏 MUC5AC 的转基因小鼠体内检测到 MUC4 和 MUC5B 的代偿性升高<sup>[28-29]</sup>。在杯状细胞减少的同时,黏蛋白的糖基化也发生变化,例如在轻中度干眼中 MUC1 的唾液酸化作用上调,而在重度干眼中 MUC1 的唾液酸化作用下降<sup>[30]</sup>。综上所述,跨膜型黏蛋白 MUC1、MUC4、MUC16 表达及糖基化的改变均在干眼中提及,尽管研究结果存在显著差异。通过对这些研究结果的分析,这些结果显示干眼中糖基化及黏蛋白的改变,在起初阶段随着杯状细胞的损失表现为跨膜型及其他黏蛋白代偿性增多,但随着病情的进展,黏膜上皮细胞的转化刺激了眼表黏蛋白和/或糖基化表达的下降。

关于眼表黏蛋白与炎症反应的相关性也被研究。如上所述,MUC5AC 的表达随着干眼的发展逐渐减少<sup>[27]</sup>,这也与炎症反应的增多密切相关<sup>[27]</sup>。另一项研究显示,与干眼相关的炎症介质能够直接影响眼表黏蛋白,伴随着 MUC1 和 MUC16 基因表达、蛋白质表达以及细胞外的释放<sup>[31]</sup>。关于炎症反应对眼表黏蛋白的影响仍需进一步的研究与阐述。

除干眼中黏蛋白的研究,研究人员在健康人员及干眼患者是眼表发现了其他糖基化相关基因及蛋白(独立的糖原和糖蛋白)。如糖蛋白 340(DMBT 1)、催泪蛋白以及蛋白多糖 4 等糖蛋白在免疫保护、上皮细胞增殖以及眼表润滑中起到一定作用<sup>[32-33]</sup>。有研究提到糖基化相关基因的不同调节方式<sup>[15]</sup>,然而,关于不同类型干眼的黏蛋白及糖基化研究有助于黏蛋白表达改变及引起眼表异常等分子事件的研究。不论是分泌型黏蛋白或跨膜黏蛋白,随着它们含量的减少,其稳定泪膜、保护眼表的功能必然受到影响,可导致干眼的发生。

因此黏蛋白的改变,包括量的减少和糖基化的改变,是干眼发病机制中的重要环节,同时也是干眼的结果之一,仍然需进一步的研究。

**7.2 黏蛋白对干眼诊断及治疗的指导意义** 眼表黏蛋白由角膜结膜上皮细胞、结膜杯状细胞及泪器(包括泪腺和泪道)产生。眼表黏蛋白作为泪膜的重要成分,它在眼表起到清除、润滑、抗菌、抗黏附、眼表屏障、感受渗透压以及信号转导的功能。黏蛋白发生改变(包括量的减少和糖基化的改变),是干眼发病机制中的重要环节,同时也是干眼的结果之一。因此,对于黏蛋白的来源、分类、结构、分布、功能及其基因调控机制的研究有助于进一步探索黏蛋白与干眼的关系,进一步完善干眼的治疗,并为其治疗提供新的方向。

## 8 展望

黏蛋白是泪膜重要组成成分,在维持眼表稳态、泪膜稳定方面有重要作用,检测眼表黏蛋白的含量可作为评价泪膜功能的一种方法。黏蛋白的异常是干眼发病机制中的重要环节之一。因此,完善对黏蛋白的研究有助于明确黏蛋白在干眼中所起的作用、眼表黏蛋白合成的机制以及干眼中黏蛋白组成的改变。干眼中黏蛋白的含量及结构均有所改变,因此黏蛋白的检测对于干眼的诊断、药物疗

效的评估等均有一定的价值。鉴于黏蛋白在稳定泪膜及保护眼表方面的重要作用,促进黏蛋白的分泌或表达的药物可用于干眼的治疗。

#### 参考文献

- 1 蔡蓉蓉,张朝然. 粘蛋白与干眼症. 眼科研究 2008;26(11):877-880
- 2 Yu DF, Chen Y, Han JM, *et al.* MUC19 expression in human ocular surface and lacrimal gland and its alteration in Sjogren syndrome patients. *Exp Eye Res* 2008;86(2):403-411
- 3 Woodward AM, Argueso P. Expression analysis of the transmembrane mucin MUC20 in human corneal and conjunctival epithelia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(10):6132-6138
- 4 Jager K, Wu G, Sel S, *et al.* MUC16 in the lacrimal apparatus. *Histochem Cell Biol* 2007;127(4):433-438
- 5 Mantelli F, Argüeso P. Functions of ocular surface mucins in health and disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8(5):477-483
- 6 Gipson IK. Distribution of mucins at the ocular surface. *Exp Eye Res* 2004;78(3):379-388
- 7 McKenzie RW, Jumblatt JE, Jumblatt MM. Quantification of MUC2 and MUC5AC transcripts in human conjunctiva. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(3):703-708
- 8 Jumblatt MM, McKenzie RW, Steele PS, *et al.* MUC7 expression in the human lacrimal gland and conjunctiva. *Cornea* 2003;22(1):41-45
- 9 Govindarajan B, Gipson IK. Membrane-tethered mucins have multiple functions on the ocular surface. *Exp Eye Res* 2010;90(6):655-663
- 10 Spurr-Michaud S, Argueso P, Gipson I. Assay of mucins in human tear fluid. *Exp Eye Res* 2007;84(5):939-950
- 11 Blalock T, Spurr-Michaud SA, Heimer S, *et al.* Functions of MUC16 in corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(10):4509-4518
- 12 Stephens DN, McNamara NA. Altered mucin and glycoprotein expression in dry eye disease. *Optom Vis Sci* 2015;92(9):931-938
- 13 McKenzie RW, Jumblatt JE, Jumblatt MM. Quantification of MUC2 and MUC5AC transcripts in human conjunctiva. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(3):703-708
- 14 Yu DF, Chen Y, Han J M, *et al.* MUC19 expression in human ocular surface and lacrimal gland and its alteration in Sjögren syndrome patients. *Exp Eye Res* 2008;86(2):403-411
- 15 Mantelli F, Argueso P. Functions of ocular surface mucins in health and disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8(5):477-483
- 16 Monte's-Mico'R, Cervino A, Ferrer-Blasco T, *et al.* The tear film and the optical quality of the eye. *Ocul Surf* 2010;18(4):499-515
- 17 Bharathi G, Gipson IK. Membrane-tethered mucins have multiple functions on the ocular surface. *Exp Eye Res* 2010;90(6):655-663
- 18 Bobek LA, Situ H. MUC7 20-Mer: investigation of antimicrobial activity, secondary structure, and possible mechanism of antifungal

- action. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(2):643-652
- 19 Sumiyoshi M, Ricciuto J, Tisdale A, *et al.* Antiadhesive character of mucin O-glycans at the apical surface of corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(1):197-203
- 20 McAuley JL, Linden SK, Png CW, *et al.* MUC1 cell surface mucin is a critical element of the mucosal barrier to infection. *J Clin Invest* 2007;117(8):2313-2324
- 21 An G, Bo W, Xia B, *et al.* Increased susceptibility to colitis and colorectal tumors in mice lacking core 3-derived O-glycans. *J Exp Med* 2007;204(5):654-655
- 22 Tatebayashi K, Tanaka K, Yang HY, *et al.* Transmembrane mucins Hkr1 and Msb2 are putative osmosensors in the SHO1 branch of yeast HOG pathway. *Embo J* 2007;26(15):3521-3533
- 23 De NE, Real FF. Mucins, osmosensors in eukaryotic cells? *Trends Cell Bio* 2007;17(12):571-574
- 24 Dogru M, Okada N, Asano-Kato N, *et al.* Atopic ocular surface disease: implications on tear function and ocular surface mucins. *Cornea* 2005;24(8):S18-S23
- 25 Dogru M, Okada NKN, Igarashi A, *et al.* Alterations of the ocular surface epithelial mucins 1, 2, 4 and the tear functions in patients with atopic keratoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 2006;36(12):1556-1565
- 26 Uchino Y, Uchino M, Yokoi N, *et al.* Alteration of tear mucin 5 AC in office workers using visual display terminals: The Osaka Study. *JAMA Ophthalmol* 2014;132(8):985-992
- 27 Zhang J, Yan X, Li H. Analysis of the correlations of mucins, inflammatory markers, and clinical tests in dry eye. *Cornea* 2013;32(7):928-932
- 28 Wang IJ, Yu CJ, Hu FR. Alteration of ocular surface mucins in MUC5AC-DTA transgenic mice. *Mol Vis* 2009;15(1):108-119
- 29 Floyd AM, Zhou X, Evans C, *et al.* Mucin deficiency causes functional and structural changes of the ocular surface. *PLoS One* 2012;7(12):e50704
- 30 Hayashi Y, Kao WW, Kohno N, *et al.* Expression patterns of sialylated epitope recognized by KL-6 monoclonal antibody in ocular surface epithelium of normals and dry eye patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(7):2212-2217
- 31 Albertsmeyer AC, Kakkassery V, Spurr-Michaud S, *et al.* Effect of pro-inflammatory mediators on membrane-associated mucins expressed by human ocular surface epithelial cells. *Exp Eye Res* 2010;90(3):444-451
- 32 Samudre S, Lattanzio FA, Lossen V, *et al.* Lacritin, a novel human tear glycoprotein, promotes sustained basal tearing and is well tolerated. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(9):6265-6270
- 33 Samsom ML, Morrison S, Masala N, *et al.* Characterization of full-length recombinant human Proteoglycan 4 as an ocular surface boundary lubricant. *Exp Eye Res* 2014;127(10):14-19