

# 黏蛋白与眼表疾病相关性进展

彭佳欣\*, 李秋玉\*, 邵毅

引用:彭佳欣,李秋玉,邵毅.黏蛋白与眼表疾病相关性进展.国际眼科杂志 2021;21(4):632-635

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81660158)

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

\*:彭佳欣和李秋玉对本文贡献一致。

作者简介:彭佳欣,女,在读本科,研究方向:角膜病、眼表疾病;

李秋玉,女,在读硕士研究生,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,博士生导师,研究方向:角膜病及眼表疾病.freebee99@163.com

收稿日期:2020-03-11 修回日期:2021-02-25

## 摘要

黏蛋白是决定泪膜稳定性的关键因素,对维持眼表稳态至关重要。杯状细胞能够改变角膜和结膜上皮细胞分泌黏蛋白,促进干眼(DED)和眼表炎症的发生。本文基于对黏蛋白生物学的认识,就黏蛋白和眼表疾病之间的潜在联系进行总结,旨在更好地了解黏蛋白的重要性,基于眼表疾病有针对性地选择最为合适的治疗方案。

关键词:黏蛋白;杯状细胞;干眼;眼表炎症

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.4.12

## Progress in the correlation between mucin and ocular surface diseases

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

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No.81660158)

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

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

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

Received:2020-03-11 Accepted:2021-02-25

## Abstract

• Mucin is the key factor to determine the stability of tear film and is crucial to maintain ocular surface homeostasis. Goblet cells can alter the secretion of mucin in corneal and conjunctival epithelial cells, contributing to dry eye disease and ocular surface inflammation. Based on the understanding of mucin biology, this review makes a

summary on the potential relationship between mucin dysfunction and ocular surface diseases, and we hope to deepen the understanding of the importance of mucin and select the most appropriate treatment plan on the basis of ocular surface diseases.

• KEYWORDS: mucins; goblet cells; dry eye disease; ocular inflammation

Citation: Peng JX, Li QY, Shao Y. Progress in the correlation between mucin and ocular surface diseases. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021;21(4):632-635

## 0 引言

干眼(dry eye disease, DED)是一种多因子的眼表疾病,是由于泪液的量或质或流体动力学异常引起的泪膜不稳定和(或)眼表损害,从而导致眼表不适症状及视功能障碍的一类疾病,其临床表现包括眼部干涩不适、疼痛以及眼表泪膜稳态丧失,如泪液产生减少和蒸发过度<sup>[1-2]</sup>。DED的病因通常涉及多种机制,这些机制可能相互交叉,包括泪液分泌不足、睑板腺功能障碍(meibomian gland dysfunction, MGD)、角膜神经损伤和黏蛋白层改变<sup>[3]</sup>。此外,如外界压力、年龄、性别、自身免疫和药物等,都是该病形成的原因<sup>[1]</sup>。由于多种病理生理学因素的结果,DED不是以单一的机制或症状为特征。且由于症状和临床迹象之间缺乏相关性,因此在日常临床实践中仍然难以确定疾病的严重程度、监测疾病发展或评估其对治疗的反应<sup>[4]</sup>。有研究发现,黏蛋白功能障碍与DED密切相关,因此,为了使DED的诊断标准化,应考虑到黏蛋白在此疾病中的重要作用<sup>[3]</sup>。

黏蛋白是一种大分子的细胞外糖蛋白,覆盖身体的大部分黏膜表面,是黏液的主要成分,能够黏附弹性凝胶,其作用是保持健康的湿润的表面,并形成对病原体和其他环境毒性物质的屏障<sup>[5]</sup>。在眼表,黏蛋白由结膜杯状细胞(goblet cells, GCs)和泪腺分泌,也在角膜鳞状上皮和结膜上皮的顶端表达,分泌性黏蛋白和膜结合性黏蛋白对维持眼表面的湿润性至关重要,从而有助于维持泪膜动力学、稳定性、渗透压和内稳态,其中一些黏蛋白在捕获和清除细胞碎片和异物(包括过敏原和病原体)方面也起到保护作用。

关于DED,尽管有许多潜在的病因,但有几种常见的眼表上皮组织病理学表现,包括结膜GCs丧失、上皮细胞异常增大(鳞状化生)、细胞角化<sup>[6]</sup>。有大量证据表明,细胞高渗和慢性损伤会导致炎症和细胞表面凋亡,GCs的丢失可能与之直接相关,进而导致泪膜不稳定。相反,黏液缺乏可维持高渗和炎症,形成恶性循环<sup>[7]</sup>。因此,本综述

的目的是通过对分泌性和膜结合性黏蛋白生物学的现有认识,总结黏蛋白与眼表疾病的相关性进展。

## 1 黏蛋白生物学与功能

黏蛋白是一个庞大的、高度糖基化的、亲水性的蛋白质家族,分子量大小极不均匀。这些糖蛋白是由多个短的氨基酸重复序列串联组成的长肽链,富含丝氨酸和苏氨酸。每个丝氨酸和苏氨酸残基提供一个O-连接糖基化位点。糖基化是在丝氨酸和苏氨酸残基的羟基侧加上N-乙酰半乳糖胺,通过不同的糖基转移酶,连续添加碳水化合物而延长O-聚糖链<sup>[8]</sup>。目前的知识表明泪液中的黏蛋白成分是分泌性黏蛋白(主要是MUC5AC,但也有低水平的MUC2)与脱落的可溶性膜结合黏蛋白(MUC1、MUC4和MUC16)的混合物<sup>[9]</sup>。

黏蛋白有多种,它们在眼表分布、大小和结构不同,且发挥着不同的功能。黏蛋白除了具有液体动力润滑和泪膜锚定功能外,在捕获和清除眼球表面脱落的细胞、细胞碎片、异物、过敏原和病原体以防止角膜损伤和感染方面也发挥着重要作用<sup>[5]</sup>。

## 2 黏蛋白与眼表疾病

有实验证据表明,炎症介质直接作用于GCs和眼表其他细胞以调节其增殖、分化、凋亡等功能<sup>[10]</sup>。最近的研究表明GCs在免疫稳态中起作用,但在眼表疾病中可能会失调。先天性免疫细胞和适应性免疫细胞都能产生细胞因子,直接调节GCs增殖、凋亡和黏液分泌。在DED中,黏蛋白功能障碍导致泪膜不稳定和泪液渗透压升高,激活炎症反应并导致眼表损伤、上皮细胞凋亡以及GCs的功能下降,形成DED的恶性循环。作为一种保护性反应,GCs的增殖和黏液蛋白的分泌在眼部疾病的早期增加,但在疾病的后期,GCs的增殖、黏液蛋白的分泌和膜结合黏液蛋白的表达均减少,从而导致更为严重的眼表疾病<sup>[11]</sup>。

**2.1 DED** DED是一种常见的眼表疾病,其病因和严重程度各不相同<sup>[1]</sup>。对于多种形式的DED,如非干燥综合征缺水性干眼(non-Sjögren syndrome aqueous deficient dry eye, NSS-ADDE)、干燥综合征缺水性干眼(Sjögren syndrome aqueous deficient dry eye, SS-ADDE)和蒸发性干眼(evaporative dry eye, EDE),这些疾病都有关于GCs丢失和MUC5AC水平降低的描述<sup>[12-13]</sup>。在DED患者中,炎症可直接导致结膜顶端细胞表面黏蛋白的改变。与正常人相比,SS-ADDE患者的泪液中MUC1和MUC4的mRNA表达无明显变化,而结膜MUC5AC的mRNA和MUC5AC蛋白表达降低<sup>[12]</sup>。同样,有研究发现NSS-ADDE患者和对照组之间的MUC1和MUC16表达通常没有差异,但SS-ADDE患者的MUC1和MUC16 mRNA水平高于NSS-ADDE患者与对照组<sup>[14-15]</sup>。相比之下,Corrales等<sup>[16]</sup>发现与健康受试者相比,中度至重度NSS-ADDE患者结膜上皮中MUC1和MUC4(以及MUC5AC和MUC2)的mRNA表达显著降低。而Gipson等<sup>[17]</sup>发现,在绝经后的女性中,轻度至中度NSS-ADDE患者结膜中MUC1和MUC16的mRNA表达增加。黏蛋白表达的上调可能是一种代偿性反应,以修复由于炎症介质诱导的顶端细胞表面

黏蛋白的局部缺失。然而,关于黏蛋白在DED的病生理学中的作用,仍需要更为详细地研究。

**2.2 眼部过敏** 眼部过敏包括不同的临床症状,如季节性或常年性过敏性结膜炎、春季角膜结膜炎(vernal keratoconjunctivitis, VKC)和特应性角膜结膜炎(atopic keratoconjunctivitis, AKC)<sup>[18]</sup>。结膜GCs是过敏反应过程中产生的细胞因子和趋化因子的直接靶点,通过增加MUC5AC作出反应,MUC5AC具有从泪膜中去除过敏原以保护眼表的功能<sup>[19]</sup>。VKC是一种持续性的眼部过敏,其特征是眼表严重炎症,并常伴有角膜并发症和巨大乳头的形成。免疫反应的特征是Th2淋巴细胞、嗜酸性粒细胞、活肥大细胞和成纤维细胞浸润的数量增加<sup>[18]</sup>。VKC患者结膜GCs密度增加,MUC5AC水平升高,表明一种旨在清除眼表过敏原的保护机制。AKC是一种双侧眼部的持续性炎症,累及眼睑、结膜,可能还有角膜,可定义为特应性皮炎的眼部表现<sup>[20]</sup>。与对照组相比,重度AKC患者的MUC1、MUC4和MUC16 mRNA表达显著上调,MUC5AC mRNA表达显著下调<sup>[21-22]</sup>。与VKC患者相比,AKC患者结膜GCs密度降低,而MUC1、MUC2和MUC4的表达显著增加<sup>[23]</sup>。有人提出,跨膜黏蛋白表达的增加可能是一种防御机制,以代偿这些患者中MUC5AC的损失<sup>[24]</sup>。

**2.3 丝状角膜炎** 丝状角膜炎是一种慢性、复发性和衰弱性疾病,存在于各种严重缺水的眼部病理状态,这与在眨眼时干燥程度和摩擦增加导致基底上皮细胞和基底膜的退化有关<sup>[25]</sup>。黏蛋白牢固地黏附在角膜上皮,可能会引发细胞纤维化<sup>[26]</sup>。

**2.4 上角膜缘角结膜炎** 上角膜缘角结膜炎(superior limbic keratoconjunctivitis, SLK)是一种以上睑和球结膜炎症、上缘角化、角膜和结膜纤维化为特征的疾病。它可能与其他疾病有关,如糖尿病、甲状腺功能亢进和甲状旁腺功能亢进。SLK通常是由上结膜的局部黏蛋白缺乏引起的,导致上眼睑与上结膜和角膜缘之间的异常摩擦和炎症<sup>[27]</sup>。

**2.5 配戴隐形眼镜** 配戴隐形眼镜(contact lens, CL)可能导致机械摩擦,从而导致浅表角膜上皮细胞损伤和眼表炎症反应<sup>[28]</sup>。由于涉及多种因素,包括镜片相关因素,如材料(如传统水凝胶与硅胶水凝胶)、CL更换频率、CL配戴的时间等,目前尚未确定配戴CL是否会改变GCs和黏蛋白的分泌<sup>[29]</sup>。最近一项研究表明,在随访6mo期间,配戴CL会导致GCs密度的降低,在患有DED的CL配戴者中这种降低程度会加剧<sup>[30]</sup>。先前的一项研究还表明,硬性和柔软材质的CL配戴者的MUC5AC的生成量都有所减少。与没有配戴者相比,长期( $\geq 5a$ )配戴CL者结膜上皮的黏蛋白mRNA表达和泪液中单位蛋白的黏蛋白含量均无改变<sup>[31]</sup>。配戴者在使用CL的早期,黏蛋白的表达似乎被上调,但在长期配戴CL的情况下黏蛋白又恢复到正常水平<sup>[32]</sup>。由于眼睑表面和眼表之间的润滑程度不足,导致眼睑以及眼表面的其他成分较小程度上的物理创伤和损坏,CL配戴者的DED经常与上皮病变有关<sup>[33]</sup>。事实上,在患有DED的CL配戴者中,眼睑上皮病变及眼睑结膜皱褶不仅与眼表液体中的黏蛋白浓度降低有关,也与黏

附在 CL 的黏蛋白有关。有人认为,摩擦增加可能是由于黏蛋白不足或眼表的黏液成分改变<sup>[34]</sup>。

**2.6 苯扎氯铵毒性** 在青光眼患者中,眼表疾病是很常见的,这与接触抗青光眼滴液中的苯扎氯铵(benzalkonium,BAK)有关<sup>[35]</sup>。在大鼠模型中,0.25%和0.5%的BAK可导致GCs丢失,这与角膜厚度增加、细胞凋亡、角膜炎症和新生血管有关<sup>[36]</sup>。在DED患者中可观察到,即使是低浓度的BAK也能导致GCs丢失,并能增加细胞质/细胞核比率<sup>[37]</sup>。在培养的人角膜上皮细胞中,膜结合的MUC1和MUC16含量也会因短期接触BAK而降低。即使是短期暴露于含0.01%BAK的抗青光眼药物,眼表尤其是泪膜黏液层也会造成快速损伤<sup>[38]</sup>。

**2.7 黏蛋白和眼表感染** 眼表黏蛋白在保护角膜和结膜上皮时起着相当重要的作用。凝胶形成和细胞表面相关的黏蛋白都在防止眼表潜在的感染发挥一定的作用。凝胶形成黏蛋白不仅能够润滑眼表,也可以捕获病原体以便于其从眼表清除。细胞表面相关黏蛋白可形成顶端细胞表面屏障,黏液产生的中断可能是潜在增强眼表感染易感性的一个重要因素<sup>[39]</sup>。另一方面,沙眼衣原体感染与几种黏蛋白(MUC1、MUC4、MUC5AC、MUC7)表达减少有关<sup>[40]</sup>。兔和大鼠的动物实验表明,眼黏液可抑制感染性病原体(如铜绿假单胞菌)与未损伤角膜上皮的黏附<sup>[41]</sup>。相反,一些病原体可以通过毒力机制来改变黏蛋白结构<sup>[42]</sup>。从另一个例子来看,肺炎链球菌可分泌一种金属蛋白酶(ZmpC),这种酶诱导上皮细胞表面释放MUC16以代偿导致的膜黏蛋白屏障功能的丧失,由于MUC16有助于维持免疫内环境稳定,释放MUC16可能促进炎症反应来清除入侵的非机会性细菌<sup>[43]</sup>。可溶性黏蛋白MUC7在唾液腺中具有抗真菌和抗菌活性,虽然在泪液中没有发现MUC7,但它也可能在眼表包括泪腺,具有抗菌性能<sup>[44]</sup>。

### 3 总结与展望

黏蛋白种类繁多,能够保护角膜和结膜上皮免受病原体的破坏。已经发现一些黏蛋白(如MUC5AC、MUC1、MUC4、MUC16)有很好的特征性,但我们仍需要更详细地研究其他黏蛋白的特性,以加强对于眼部黏蛋白稳态的认识。黏蛋白功能障碍可被认为是DED的一个标志,并存在于其他眼表炎症中,黏蛋白功能障碍与眼表免疫和炎症反应密切相关。然而,目前很难区分不同眼表疾病的异常及其原因。现在专门用于黏蛋白层修复的局部治疗已经成为可能,能够准确地评估黏蛋白损伤的程度对眼科医生来说是非常有帮助的。因此,对黏蛋白更为深入地了解,可以为诊断性生物标志物的研究和眼表疾病的治疗提供有价值的信息,具有广阔的前景。

#### 参考文献

- 1 Craig JP, Nelson JD, Azar DT, et al. TFOS DEWS II Report Executive Summary. *Ocul Surf* 2017; 15(4):802-812
- 2 刘祖国, 彭娟. 干眼的诊断与治疗规范. 中华实验眼科杂志 2008; 26(3):161-164
- 3 Baudouin C, Irkeç M, Messmer EM, et al. Clinical impact of inflammation in dry eye disease: proceedings of the ODISSEY group meeting. *Acta Ophthalmol* 2018;96(2):111-119
- 4 Nichols KK, Nichols JJ, Mitchell GL. The lack of association between

- signs and symptoms in patients with dry eye disease. *Cornea* 2004;23:762-770
- 5 Willcox MDP, Argüeso P, Georgiev GA, et al. TFOS DEWS II Tear Film Report. *Ocul Surf* 2017;15(3):366-403
- 6 Tseng SC, Hirst LW, Maumenee AE, et al. Possible mechanisms for the loss of GCs in mucin-deficient disorders. *Ophthalmology* 1984;91(6):545-552
- 7 祁俏然, 沈光林, 马晓萍. 眼表黏蛋白的研究进展及其于眼的相关性. 国际眼科杂志 2016; 16(4):681-685
- 8 Azkargorta M, Soria J, Acera A, et al. Human tear proteomics and peptidomics in ophthalmology: Toward the translation of proteomic biomarkers into clinical practice. *J Proteomics* 2017;150:359-367
- 9 Ablamowicz AF, Nichols JJ. Ocular Surface Membrane - Associated Mucins. *Ocul Surf* 2016;14(3):331-341
- 10 Baudouin C, Rolando M, Benitez Del Castillo JM, et al. Reconsidering the central role of mucins in dry eye and ocular surface diseases. *Prog Retin Eye Res* 2019;71:68-87
- 11 Johansson ME, Hansson GC. Immunological aspects of intestinal mucus and mucins. *Nat Rev Immunol* 2016;16(10):639-649
- 12 Argüeso P, Balarm M, Spurr MS, et al. Decreased levels of the goblet cell mucin MUC5AC in tears of patients with Sjögren syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002 43(2):1004-1001
- 13 邵毅. 国际干眼新共识(II)解读. 眼科新进展 2018;38(1):1-12
- 14 Caffery B, Heynen ML, Joyce E, et al. MUC1 expression in Sjogren's syndrome, KCS, and control subjects. *Mol Vis* 2010; 16:1720-1727
- 15 Caffery B, Joyce E, Heynen ML, et al. MUC16 expression in Sjogren's syndrome, KCS, and control subjects. *Mol Vis* 2008; 14:2547-2555
- 16 Corrales RM, Narayanan S, Fernández I, et al. Ocular mucin gene expression levels as biomarkers for the diagnosis of dry eye syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(11):8363-8369
- 17 Gipson IK, Spurr-Michaud SJ, Senchyna M, et al. Comparison of mucin levels at the ocular surface of postmenopausal women with and without a history of dry eye. *Cornea* 2011;30(12):1346-1352
- 18 Occasi F, Duse M, Nebbioso M, et al. Vernal keratoconjunctivitis treated with omalizumab: A case series. *Pediatr Allergy Immunol* 2017; 28(5):503-505
- 19 Dartt DA, Masli S. Conjunctival epithelial and goblet cell function in chronic inflammation and ocular allergic inflammation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014; 14(5):464-470
- 20 Leonardi A, Bogacka E, Fauqert JL, et al. Ocular allergy: recognizing and diagnosing hypersensitivity disorders of the ocular surface. *Allergy* 2012; 67(11):1327-1337
- 21 Dogru M, Okada N, Asano KN, 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
- 22 Dorgu M, Matsumoto Y, Okada N, et al. Alterations of the ocular surface epithelial MUC16 and goblet cell MUC5AC in patients with atopic keratoconjunctivitis. *Allergy* 2008; 63(10):1324-1334
- 23 Novack GD, Asbell P, Barabino S, et al. TFOS DEWS II Clinical Trial Design Report. *Ocul Surf* 2017;15(3):629-649
- 24 Hori Y. Secreted Mucins on the Ocular Surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59(14):151-156
- 25 Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report [published correction appears in *Ocul Surf*. 2019 Oct;17(4):842]. *Ocul Surf* 2017;15(3):438-510
- 26 Tanioka H, Yokoi N, Komuro A, et al. Investigation of the corneal filament in filamentary keratitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50(3):696-702
- 27 Nelson JD. Superior limbic keratoconjunctivitis (SLK). *Eye* 1989;3

- (Pt2) : 180–189
- 28 Kuc CJ, Lebow KA. Contact Lens Solutions and Contact Lens Discomfort: Examining the Correlations Between Solution Components, Keratitis, and Contact Lens Discomfort. *Eye Contact Lens* 2018;44(6):355–366
- 29 Hori Y, Argueso P, Spurr MS, *et al.* Mucins and contact lens wear. *Cornea* 2006; 25(2):176–181
- 30 Colorado LH, Alzahrani Y, Pritchard N, *et al.* Time Course of Changes in Goblet Cell Density in Symptomatic and Asymptomatic Contact Lens Wearers. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016; 57(6):2888–2894
- 31 Corrales RM, Galarreta D, Herreras JM, *et al.* Conjunctival mucin mRNA expression in contact lens wear. *Optom Vis Sci* 2009; 86(9):1051–1058
- 32 Downie LE, Craig JP. Tear film evaluation and management in soft contact lens wear; a systematic approach. *Clin Exp Optom* 2017; 100(5):438–458
- 33 García-Posadas L, Contreras-Ruiz L, Soriano-Romaní L, *et al.* Conjunctival Goblet Cell Function: Effect of Contact Lens Wear and Cytokines. *Eye Contact Lens* 2016;42(2):83–90
- 34 Markoulli M, Kolanu S. Contact lens wear and dry eyes: challenges and solutions. *Clin Optom (Auckl)* 2017;9:41–48
- 35 邵毅, 石文卿. 2018 美国眼科学会干眼指南解读. *眼科新进展* 2019; 39(12): 1101–1104
- 36 Pauly A, Brignole BF, Labbe A, *et al.* New tools for the evaluation of toxic ocular surface changes in the rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48(12):5473–5483
- 37 Rolando M, Brezzo V, Giordano G, *et al.* The effect of different benzalkonium chloride concentrations on human normal ocular surface. *Eye Contact Lens* 2018; 44:93–98
- 38 Hung SH, Lee SK, Cristol SM, *et al.* Impact of short-term exposure of commercial eyedrops preserved with benzalkonium chloride on precorneal mucin. *Mol Vis* 2006; 12: 415–421
- 39 Chidambaram JD, Venkatesh Prajna N, Srikanthi P, *et al.* Epidemiology, risk factors, and clinical outcomes in severe microbial keratitis in South India. *Ophthalmic Epidemiol* 2018;25(4):297–305
- 40 Ramadhani AM, Derrick T, Macleod D, *et al.* Immunofibrogenic Gene Expression Patterns in Tanzanian Children with Ocular Chlamydia trachomatis Infection, Active Trachoma and Scarring: Baseline Results of a 4-Year Longitudinal Study. *Front Cell Infect Microbiol* 2017; 7:406
- 41 Fleiszig SM, Zaidi TS, Ramphal R, *et al.* Modulation of *Pseudomonas aeruginosa* adherence to the corneal surface by mucus. *Infect Immun* 1994;62(5):1799–1804
- 42 Aristoteli LP, Willcox MD. Mucin degradation mechanisms by distinct *Pseudomonas aeruginosa* isolates *in vitro*. *Infect Immun* 2003; 71(10):5565–5575
- 43 Govindarajin B, Menon BB, Spurr MS, *et al.* A metalloproteinase secreted by *Streptococcus pneumoniae* removes membrane mucin MUC16 from the epithelial glycocalyx barrier. *PLoS One* 2012;32418
- 44 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