

眼表糖萼屏障及其在干眼中的应用

黎彪*, 师艺丹*, 邵毅

引用: 黎彪, 师艺丹, 邵毅. 眼表糖萼屏障及其在干眼中的应用. 国际眼科杂志 2020;20(5):801-805

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No.81660158); 江西省自然科学基金重大项目(No.20161ACB21017)

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

*: 黎彪和师艺丹对本文贡献一致。

作者简介: 黎彪, 南昌大学在读硕士研究生, 研究方向: 角膜病及眼表疾病; 师艺丹, 南昌大学在读本科, 研究方向: 角膜病及眼表疾病。

通讯作者: 邵毅, 主任医师, 副主任, 赣江学者, 井冈学者, 研究方向: 角膜病及眼表疾病. freebee99@163.com

收稿日期: 2019-07-24 修回日期: 2020-04-07

摘要

研究表明, 眼球表面上皮细胞中高度糖基化的黏蛋白和半乳糖凝集素-3 共同形成的糖萼屏障对眼球表面湿润性和润滑性的维持十分重要。而干眼患者眼球表面湿润性降低及泪膜破裂时间缩短与糖萼屏障的损伤密切相关。本文旨在概述眼球表面糖萼屏障的组成及其在干眼中的变化, 介绍评估干眼患者糖萼屏障损伤的新方法, 并对目前使用的两种靶向治疗干眼患者眼球表面糖萼屏障损伤的药物进行综述。

关键词: 糖萼屏障; 跨膜黏蛋白; 半乳糖凝集素-3; 地夸磷索; 瑞巴派特

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.5.12

The glycocalyx barrier function in ocular surface and its alteration in dry eye disease

Biao Li*, Yi-Dan Shi*, Yi Shao

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No.81660158); Natural Science Key Project of Jiangxi Province (No.20161ACB21017)

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

Co-first authors: Biao Li and Yi-Dan Shi.

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

Received:2019-07-24 Accepted:2020-04-07

Abstract

• Some studies have shown that the glycocalyx barrier formed by highly glycosylated mucin and galectin-3 in the epithelial cells of the eyeball is important for the maintenance of moisturization and lubrication of the

surface of the eye. The decrease in the wettability of the eye surface and the shortening of the tear film breakup time in dry eye patients are closely related to the damage of the glycocalyx barrier. This article outlines the composition of the glycocalyx barrier on ocular surface and its changes in the dry eye patients. It will also introduce a new method for assessing the damage of the glycocalyx barrier in dry eye patients. Finally, two ophthalmological drugs, which target regulating the abnormality of transmembrane mucins in dry eye disease will be mentioned.

• KEYWORDS: glycocalyx barrier; transmembrane mucin; galectin-3; diquafosol; rebamipide

Citation: Li B, Shi YD, Shao Y. The glycocalyx barrier function in ocular surface and its alteration in dry eye disease. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2020;20(5):801-805

0 引言

眼球表面上皮细胞中有大量高度糖基化的糖蛋白构成的糖萼屏障, 其主要组分为跨膜黏蛋白 MUC1、MUC4、MUC16 和半乳糖凝集素-3, 在眼球表面起到润滑、湿润、屏障作用。干眼患者眼表的糖萼会发生病理性变化, 主要表现为糖萼中跨膜黏蛋白的表达水平降低和糖基化水平提高。这些病理性变化将会导致正常情况下稳定结合在糖萼上的半乳糖凝集素-3 释放到泪液中, 因此可以通过检测泪液中半乳糖凝集素-3 的含量评估糖萼屏障的损伤程度。目前靶向治疗干眼发生发展过程中跨膜黏蛋白表达不足的眼科药物主要有地夸磷索钠滴眼液和瑞巴派特眼用混悬液。

1 眼球表面的糖萼屏障及其主要组成成分

眼球表面上皮细胞的顶层膜上有突出于眼球表面的微皱褶, 可以增加大多数浅层上皮细胞的表面积^[1]。微皱褶上的糖萼是上皮细胞和泪膜间的边界^[2], 可以延伸到眼球表面上皮细胞质膜 500nm 以外的区域, 主要由糖蛋白^[3]和膜连结黏蛋白^[4]组成, 糖蛋白起骨架作用^[5], 而膜连结黏蛋白则在上皮细胞表面起到润滑、湿润以及屏障作用。

黏蛋白是分子量最大、糖基化程度最高的糖蛋白, 由至少 120 种不同的糖蛋白组成且具有两个特征^[6]: (1) 黏蛋白的胞外区由多种串联重复的氨基酸组成且富含丝氨酸和苏氨酸, 这些串联重复的氨基酸胞外区为 N-乙酰半乳糖胺 (GalNAc) 通过 O-糖基化与多种半乳糖连接提供连接位点^[5]; (2) 黏蛋白分子中 O-糖基化分子量约占总分子量的 50%~80%, 大量的 O-糖基化有助于黏蛋白形成亲水性负电荷^[7]。

层状结膜和角膜上皮细胞表达 4 种黏蛋白, 即 MUC1^[8]、MUC4^[9]、MUC16^[5]、MUC20^[10]。由于编码蛋白

质骨架的串联重复序列的基因具有多态性,不同个体间的黏蛋白分子量有很大的差别。眼球表面三种主要黏蛋白为 MUC1 (120 ~ 300kDa)、MUC4 (900kDa)、MUC16 (20MDa)。其中 MUC1 和 MUC16 都集中分布在微皱褶尖端,并且在上皮细胞-泪液层交界处形成密集的糖萼^[11]。MUC1 最早在乳腺癌细胞表面分离得到,并且是第一个被克隆和分析的黏蛋白^[12]。MUC4 蛋白及其 mRNA 主要分布在结膜上皮细胞中,几乎不表达于角膜中心上皮细胞^[9]。由于玫瑰红染料可以使糖萼屏障损伤的细胞被染色,因此可以用该染色法来评估干眼 (dry eye disease, DED) 患者的眼球表面损伤程度。将 MUC16 中的小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 基因敲除后导致玫瑰红染料对培养得到的角膜上皮细胞染色能力增强,揭示了 MUC16 在抗玫瑰红染料染色中的直接作用^[13]。而 MUC20 虽然在人类结膜和角膜的上皮细胞中高度表达^[14],但其在眼球表面的功能尚未明确。

高度糖基化的跨膜黏蛋白需要与半乳糖凝集素-3 相互作用才能形成眼球表面的糖萼屏障。半乳糖凝集素-3 是人体正常结膜中表达程度最高的糖蛋白,分子量为 35kDa,最初只被鉴定为一种嵌合型的半乳糖凝集素。半乳糖凝集素-3 的 N 端可以形成五聚体,从而进一步形成寡聚体,有助于半乳糖凝集素-3 的晶格交联,形成多种几何构型^[15]。交联分子包括表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 受体和 a5b1 整合蛋白^[16]。在顶端糖萼中,半乳糖凝集素-3 可以同时定位膜连接 MUC1 和 MUC16,这两种黏蛋白都可以以半乳糖依赖的方式结合到半乳糖凝集素-3 亲和柱上^[17]。在半乳糖凝集素-3 缺陷型小鼠中以及使用 siRNA 阻断半乳糖凝集素-3 在人层状角膜上皮细胞中的生物合成时可以观察到角膜糖萼屏障功能出现明显损伤^[18]。综上,半乳糖凝集素-3 在维持眼球表面上皮细胞顶端跨膜黏蛋白之间通过糖依赖型相互作用形成的黏膜屏障功能中起到关键的作用。

2 糖萼在眼球表面的作用

糖萼屏障中跨膜黏蛋白的主要作用为:(1)通过对眼球边缘的润滑作用减少摩擦损伤,保护眼球表面;(2)在顶端细胞表面形成糖萼屏障,阻止变应原、病原微生物及其它细胞外小分子的入侵;(3)通过大量的 O-连接糖基化将疏水质膜转化为亲水质膜,以此提高上皮细胞的润滑性^[5, 8]。致密的黏蛋白聚合网同时也具有很高的水合能力,可能可以抑制泪液蒸发^[19]。目前直接描述 MUC1 在眼球表面功能的资料并不多。离体研究表明,MUC1 起到抗黏附分子^[20-21]、信号分子^[22]和病原体屏障的作用^[23-24]。一般来说,MUC4 通过激活 MUC4-β EGF 区域的酪氨酸激酶 ErbB2 受体参与信号转导^[25]。MUC16 作为糖萼组分参与保护性表面的形成,从而参与形成病原体和分子屏障。有研究对 MUC1 和 MUC16 的屏障作用进行了比较。敲除 MUC16 的角膜上皮细胞所有屏障功能(包括抵御染料染色、细菌附着和入侵的保护作用,跨上皮细胞的阻碍和紧密连接的形成)均减弱。相反,敲除了 MUC1 的细胞对染料染色和细菌侵入的抵抗均显著增强^[4]。因此,相较于其它眼球表面膜结合黏蛋白,MUC16 在糖萼屏障的形成中可能发挥着更为重要的作用。

半乳糖凝集素家族属于具有保守糖基识别域 (carbohydrate recognition domain, CRD) 的可溶性凝集素并结合有含 β-半乳糖苷的聚糖^[26-27]。半乳糖凝集素被认

为可以调节多种生物学过程,并且可以参与对细胞活化、细胞黏附、细胞分化、细胞因子的分泌、炎症反应、创伤修复、原生质组成等的调控^[28-29]。

角膜和结膜表面的上皮细胞中均具有跨膜屏障和细胞旁路屏障。跨膜屏障主要以膜连结黏蛋白、半乳糖凝集素-3 组成的上皮细胞糖萼形式存在^[30],因此眼球表面的糖萼具有明显的屏障功能。总体而言,眼球表面大量的糖萼糖蛋白有助于保护细胞抵御机械和化学损伤,防止病原体渗透入眼,减少眨眼时的摩擦损伤和维持眼球表面的亲水性^[3]。此外,糖萼广泛分布在人体不同组织细胞中,具有多种功能。如内皮细胞表面糖萼的完整性可以一定程度减少脓毒血症损伤^[31];糖萼可以作为肾小球滤过膜的有效成分,维持滤过膜功能的完整性^[32];血管内皮细胞糖萼可以保护血管内皮细胞和维持血-脑屏障 (blood-brain barrier, BBB) 完整性,血管内皮细胞糖萼的损伤可能是系统性炎症向中枢性炎症迁移的重要始动环节^[33]。

3 干眼患者黏蛋白表达的变化

一项免疫组织化学研究通过检测 H185 抗体发现,干眼患者眼球表面跨膜黏蛋白的表达水平和糖基化水平均会发生改变。H185 抗体可以识别 MUC16 糖类抗原决定簇而不识别 MUC1 抗原决定簇^[5]。结膜细胞的 H185 抗体镶嵌结合模式可以与细胞发生轻微、中等或强烈的结合。在非干燥综合征型干眼患者眼睛上,H185 的镶嵌结合模式丧失并被“‘星空’模式”(缺少尖端细胞连接呈“黑夜状”,杯状细胞连接增长呈“星空状”)所取代^[34]。

眼球表面发生病变则黏蛋白的糖基化也会发生改变。使用印迹细胞学进行评估发现,隐形眼镜配戴者、干眼患者、使用 β-受体阻断剂治疗的青光眼患者结膜中的唾液酸化黏蛋白链均减少。通过将糖残基转化为核蛋白可以实现乙二醇链的引发和延伸,糖基转移酶在该过程中起到重要的催化作用。

GalNAc 翻译后蛋白质骨架上丝氨酸和苏氨酸残基的增加是通过 N-乙酰半乳糖胺糖基转移酶 (GalNAc transferases, GalNAc-Ts) 形成 O-连接聚糖的初始转移步骤。患有早期眼瘢痕性类天疱疮 (ocular cicatricial pemphigoid, OCP) 的患者 GalNAc-Ts 的分布会增加^[35]。这提示通过合成黏蛋白 O-连接聚糖以维持尖端上皮细胞表面的湿润可以补偿眼球表面上皮细胞。但是,在眼瘢痕性类天疱疮晚期患者和角质化上皮细胞上皮表面并不能通过免疫组织化学分析法检测出 GalNAc-Ts^[35]。由此,上述证据表明干眼患者眼球上跨膜黏蛋白的表达水平和糖基化水平均发生变化。非干燥综合征型干眼患者结膜的黏膜上皮细胞细胞膜中黏蛋白表达水平和 MUC1 的免疫反应均减少。另外,对结膜的印迹细胞学检测结果显示,相对于正常人来说,非干燥综合征型干眼患者的 MUC1、MUC2、MUC4、MUC5AC、MUC7 基因的表达量显著下降^[36]。此外,干眼患者眼球表面水溶液的缺乏或泪膜破裂时间 (break-up time, BUT) 较短都会导致泪膜不稳定,与正常个体相比结膜中 MUC5AC 和 MUC16 的 mRNA 表达水平下降^[37]。在轻度至中度干眼中可以观察到 MUC1 唾液酸含量增加,而在重度干眼中其含量则会减少^[38]。另一项研究发现,干燥综合征型干眼患者与正常人相比 mRNA 表达水平和 MUC16、MUC1 的含量均显著增加。这一争议性的结果目前并没有得到很好的解释。而在患有非干燥综合征型干眼的绝经期女性中,MUC1 和

MUC16的 mRNA 和(或)蛋白质的表达均显著高于正常水平,该现象可能归因于眼球表面的刺激性和与早期干眼相关的炎症反应^[39]。

4 眼球表面湿润性降低和糖萼屏障破坏的评定

邵毅^[40]指出对疑似干眼的患者,进行 DED 问卷-5 (dry eye disease eye questionnaire-5, DEQ-5)或眼表疾病指数(ocular surface disease index, OSDI)调查以评估患者是否患有干眼,非侵入性的泪膜破裂时间减少、泪膜渗透压升高或双眼差异较大、任一眼(角膜、结膜或眼睑边缘)表面染色,三项体征出现任何一个均提示眼内平衡受到了破坏。临床实际中泪液高渗透压的评估方法准确度和敏感度有待提高,且上述方法只能初步判断干眼是否存在,而不能确定干眼的发展进程。徐婷婷等^[41]指出泪液作为泪腺分泌的水样液体,其含有的数千种蛋白质和其他分子成分含量的改变,在眼病的发生和发展中具有重要作用。由此提示,可以根据干眼患者泪液成分的变化评定干眼的程度。

大量膜连接黏蛋白聚糖可以识别上皮细胞释放的半乳糖凝集素-3的糖基识别域从而与其结合,而后半乳糖凝集素-3低聚物将作为跨膜黏蛋白之间的桥梁,形成半乳糖凝集素的晶格^[17]。糖萼屏障可以形成非常厚的绝缘层来保护眼球表面不受环境中有害因素的影响,从而达到保护细胞表面的目的。

干眼会改变黏蛋白的糖基化程度^[3, 34]并且下调葡萄糖基转移酶蛋白的表达水平,随后聚糖的延伸率也会降低^[35]。这些病理条件将导致膜连接黏蛋白质和量的下降以及聚糖不能够捕获眼球浅表面上皮细胞分泌的所有半乳糖凝集素-3。因此,患有干眼时,半乳糖凝集素-3将不会停留在糖萼中,而是会进入到泪液中^[42]。一项有限群组的非定量免疫印迹研究发现,健康受试者($n=4$)的泪液中不含有半乳糖凝集素-3,但在多种眼球表面异常(包括大泡性角膜病变、结节病、慢性睑缘炎、中毒性结膜炎、腺病毒性结膜炎、碱烧伤)情况下,受试者($n=9$)的泪液中会含有半乳糖凝集素-3^[43]。此外,相对于正常受试者来说,干眼患者的泪液中半乳糖凝集素-3含量更高^[42],且该项研究表明泪液中半乳糖凝集素-3的含量与 BUT 呈负相关关系,分析可能是由眼球表面糖萼破损导致的。跨膜黏蛋白形成聚糖聚合物是维持眼球表面湿润性的必要条件。干眼患者聚糖聚合物的合成受到抑制,导致糖萼的持水能力降低,从而导致 BUT 缩短。必然地,糖萼的破损会降低眼球表面的润滑性,使更多的半乳糖凝集素-3释放到泪膜中。此外,半乳糖凝集素-3的 N 端延伸部分可以被金属蛋白酶水解而形成半乳糖凝集素-3单体,该单体将干扰半乳糖凝集素-3依赖性聚合反应的进行^[15, 44]。研究表明,干眼中基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase-9, MMP9)的活性明显增强^[45-46],且干眼患者泪液中半乳糖凝集素-3C与半乳糖凝集素-3的比值上升^[46]。泪液样本中半乳糖凝集素-3的分裂可以被广谱的蛋白酶抑制剂 Cocktail 所破坏,但跨亚型的基质金属蛋白酶抑制剂无破坏作用。这项结果表明除基质金属蛋白酶类的蛋白酶均可促进干眼患者泪液中半乳糖凝集素-3降解^[42]。研究表明,患有严重眼球表面疾病的患者泪液中含有中性粒细胞弹性蛋白酶,该酶是黏蛋白的有效水解酶^[47-48]。上述研究结果表明,半乳糖凝集素-3有希望作为一种生物标志物,用于对眼球表面存在病理性变化的患者进行评估。

5 靶向治疗跨膜黏蛋白减少的眼科药物

5.1 地夸磷索钠滴眼液 地夸磷索是一种嘌呤能 P2Y2 受体激动剂,可以刺激结膜上皮细胞中水的分泌以及促进结膜杯状细胞中黏蛋白的分泌^[42]。使用裂隙灯荧光光度测定法进行测量时,荧光染料在实验性干眼的大鼠角膜中央渗透率高于正常大鼠。但使用 3%地夸磷索治疗 1wk 后,角膜渗透率明显降低^[49]。上述结果表明地夸磷索能够提高泪液分泌量并修复角膜上皮细胞的屏障功能。此外,将 SV40 永生化人类角膜上皮细胞暴露于地夸磷索焦磷酸中 3h,将导致膜连接黏蛋白(MUC1、MUC4、MUC16)基因表达水平提高,并有剂量依赖关系。地夸磷索滴眼液在临床治疗上也取得了良好的效果。一项 III 期临床研究发现,使用 3%地夸磷索滴眼液或透明质酸钠滴眼液(对照组)对干眼受试者治疗 4wk,使用荧光染料和玫瑰红染料进行角膜中央染色评分,接受地夸磷索治疗的受试者得分明显高于对照组。

5.2 瑞巴派特眼用混悬液 瑞巴派特(商品名为 Mucosta 眼用混悬液)是 2-(1H)-咪唑酮的氨基酸衍生物,靶向治疗干眼中黏蛋白的缺乏。该药物最初作为黏膜保护剂,在十二指肠溃疡和胃炎痊愈后使用。瑞巴派特可以增强粘液中糖蛋白的合成,具有刺激前列腺素和抑制活性氧的作用,同时还可以暂时性激活编码环氧合酶-2 和生长因子(包括 EGF 及其受体)的基因^[50]。研究表明,前列腺素缺乏会导致溃疡愈合缓慢且复发风险增高,因此非甾体类抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)可以促进胃溃疡瘢痕组织中炎症细胞的渗透扩散^[50-51]。选取身体健康状况良好的志愿者进行的随机对照安慰剂临床试验表明,瑞巴派特可以避免非甾体类抗炎药导致的胃黏膜损伤。另一组随机试验表明,白内障术后联合使用瑞巴派特和局部非甾体类抗炎药具有良好的效果,尤其对缓解术后并发的伴随有结膜杯状细胞减少的干眼效果明显^[52]。此外,一项 III 期临床试验比较了 2%瑞巴派特眼用混悬液和 0.1%透明质酸钠眼用混悬液对干眼的治疗效果,使用瑞巴派特前后在丽丝胺绿对结膜的染色评分中变化不大,但 BUT 明显延长并伴随眼球表面条件和湿润性改善^[53]。同时,瑞巴派特组受试者的异物感、眼睛疼痛感、糖萼屏障破损相关干眼症状也得到了改善。

实验室条件下用瑞巴派特对单层人角膜上皮细胞处理 2h 后,MUC1、MUC4、MUC16 基因的体外表达增加;处理 24h 后,瑞巴派特通过活化 EGF 受体,增加了 MUC1、MUC4、MUC16 蛋白质表达水平^[54]。此外,在用人角膜上皮细胞分层培养模拟人体角膜上皮细胞实验中,瑞巴派特可以增加 MUC16 的表达水平,但对 MUC1、MUC4、MUC20 无明显的增加作用^[55]。上述结果表明,瑞巴派特可能是通过矫正 MUC16 蛋白的表达来修复干眼中糖萼屏障的损伤。

6 研究前景

干眼是一种多发于老年人的眼科疾病,患者多自觉眼部干涩,有异物感、灼烧感等^[56]。干眼的发病机制比较复杂,与神经病理疼痛多有相似之处^[57]。心理因素对干眼的进展也有重要的影响,在治疗过程中应当予以重视。目前对干眼的检查主要通过泪膜干涉测量、光学相干断层造影、睑板腺成像等技术进行^[58],糖萼屏障损伤导致患者泪液中病理性出现半乳糖凝集素-3 为干眼的诊疗提供了新的思路。

地夸磷索和瑞巴派特均有助于恢复干眼患者眼睛糖萼屏障的稳定性。地跨磷索在日本、韩国、越南、泰国、中国等亚洲国家已被批准用于临床治疗。然而,瑞巴派特仅在日本被批准上市。现有的干眼治疗方法的研究为“干眼如何使糖萼屏障损伤”的问题提供了一些思路,但尚不能很好地解释其发生发展的机制。今后关于干眼中眼球表面黏蛋白质和量变化检测的研究,需要加深对糖萼屏障破坏和修复机制的探讨,并且需要类似于蛋白质组学分析与遗传学等先进技术的支持。

参考文献

- 1 Gipson IK. Distribution of mucins at the ocular surface. *Exp Eye Res* 2004; 78(3): 379-388
- 2 Pablo A. Disrupted Glycocalyx as a Source of Ocular Surface Biomarkers. *Eye Contact Lens* 2020; 46 Suppl 2: S53-S56
- 3 Rodriguez Benavente MC, Argüeso P. Glycosylation pathways at the ocular surface. *Biochem Soc Trans* 2018; 46(2): 343-350
- 4 Gipson IK, Spurr-Michaud S, Tisdale A, et al. Comparison of the transmembrane mucins MUC1 and MUC16 in epithelial barrier function. *PLoS One* 2014; 9(6): e100393
- 5 Takazumi T, Woodward AM, Paula M, et al. N-Glycosylation affects the stability and barrier function of the MUC16 mucin. *J Biol Chem* 2017; 292(26): 11079-11090
- 6 Hollingsworth MA, Swanson BJ. Mucins in cancer: protection and control of the cell surface. *Nat Rev Cancer* 2004; 4(1): 45-60
- 7 Ablamowicz AF, Nichols JJ. Ocular Surface Membrane - Associated Mucins. *Ocul Surf* 2016; 14(3): 331-341
- 8 Inatomi T, Spurr-Michaud S, Tisdale AS, et al. Human corneal and conjunctival epithelia express MUC1 mucin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36(9): 1818-1827
- 9 Leonard BC, Bernardo YS, Krishna RV, et al. Species variation and spatial differences in mucin expression from corneal epithelial cells. *Exp Eye Res* 2016; 152: 43-48
- 10 Woodward AM, Argüeso P. Expression analysis of the transmembrane mucin MUC20 in human corneal and conjunctival epithelia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55(10): 6132-6138
- 11 Christophe B, Maurizio R, 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
- 12 Syrkin MS, Vassetzky YS, Rubtsov MA. MUC1 Story: Great Expectations, Disappointments and the Renaissance. *Curr Med Chem* 2019; 26(3): 554-563
- 13 Blalock TD, Spurr-Michaud SJ, Tisdale AS, et al. Functions of MUC16 in corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48(10): 4509-4518
- 14 Elizabeth FM, Shinwu J, Gong HY, et al. Membrane-associated mucins of the ocular surface: New genes, new protein functions and new biological roles in human and mouse. *Prog Retin Eye Res* 2019; 75: 100777
- 15 Nabi IR, Shankar J, Dennis JW. The galectin lattice at a glance. *J Cell Sci* 2015; 128(13): 2213-2219
- 16 Cheung P, Pawling J, Partridge EA, et al. Metabolic homeostasis and tissue renewal are dependent on beta1,6GlcNAc-branched N-glycans. *Glycobiology* 2007; 17(8): 828-837
- 17 Argüeso P, Guzman-Aranguéz A, Mantelli F, et al. Association of cell surface mucins with galectin-3 contributes to the ocular surface epithelial barrier. *J Biol Chem* 2009; 284(34): 23037-23045
- 18 Mauris J, Mantelli F, Woodward AM, et al. Modulation of ocular surface glycocalyx barrier function by a galectin-3 N-terminal deletion mutant and membrane-anchored synthetic glycopolymers. *PLoS One* 2013; 8(8): e72304

- 19 Yang H, Yuan B, Zhang X, et al. Supramolecular chemistry at interfaces: host-guest interactions for fabricating multifunctional biointerfaces. *Acc Chem Res* 2014; 47(7): 2106-2115
- 20 Gendler SJ, Lancaster CA, Taylor-Papadimitriou J, et al. Molecular cloning and expression of human tumor-associated polymorphic epithelial mucin. *J Biol Chem* 1990; 265(25): 15286-15293
- 21 Hilkens J, Vos HL, Wesseling J, et al. Is episialin/MUC1 involved in breast cancer progression? *Cancer Lett* 1995; 90(1): 27-33
- 22 Singh PK, Hollingsworth MA. Cell surface-associated mucins in signal transduction. *Trends Cell Biol* 2006; 16(9): 467-476
- 23 Lillehoj EP, Guang W, Hyun SW, et al. Neuraminidase 1-mediated desialylation of the mucin 1 ectodomain releases a decoy receptor that protects against *Pseudomonas aeruginosa* lung infection. *J Biol Chem* 2019; 294(2): 662-678
- 24 Taylor-Papadimitriou J, Burchell JM, Graham R, et al. Latest developments in MUC1 immunotherapy. *Biochem Soc Trans* 2018; 46(3): 659-668
- 25 Theodoropoulos G, Carraway CA, Carraway KL. MUC4 involvement in ErbB2/ErbB3 phosphorylation and signaling in response to airway cell mechanical injury. *J Cell Biochem* 2009; 107(1): 112-122
- 26 Aiko I, Yasuhiro N, Nakakita SI, et al. Structures of human galectin-10/monosaccharide complexes demonstrate potential of monosaccharides as effectors in forming Charcot-Leyden crystals. *Biochem Biophys Res Commun* 2020[Epub ahead of print]
- 27 Ingemann NM, John S, Oliver GC, et al. Galectin binding to cells and glycoproteins with genetically modified glycosylation reveals galectin-glycan specificities in a natural context. *J Biol Chem* 2018; 293(52): 20249-20262
- 28 Ludger J, Ralf J, Hakon L. Galectins at a glance. *J Cell Sci* 2018; 131(9): pii: jcs208884
- 29 Elola MT, Fátima F, Méndez-Huergo SP, et al. Galectins: Multitask signaling molecules linking fibroblast, endothelial and immune cell programs in the tumor microenvironment. *Cell Immunol* 2018; 333: 34-45
- 30 Argüeso P. Glycobiology of the ocular surface: mucins and lectins. *Jpn J Ophthalmol* 2013; 57(2): 150-155
- 31 应佳云, 陆国平. 内皮细胞表面糖萼在脓毒症中的研究进展. 中华实用儿科临床杂志 2018; 33(18): 1435-1437
- 32 Garsen M, Rops AL, Rabelink TJ, et al. The role of heparanase and the endothelial glycocalyx in the development of proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(1): 49-55
- 33 阚敏慧, 葛明非, 张瑛, 等. 内皮细胞糖萼层损伤在LPS诱发的系统性炎症向中枢性炎症转化机制中作用的研究进展. 北京医学 2018; 40(6): 575-578
- 34 Danjo Y, Watanabe H, Tisdale AS, et al. Alteration of mucin in human conjunctival epithelia in dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39(13): 2602-2609
- 35 Argüeso P, Tisdale A, Mandel U, et al. The cell-layer- and cell-type-specific distribution of GalNAc-transferases in the ocular surface epithelia is altered during keratinization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44(1): 86-92
- 36 Corrales RM, Narayanan S, Fernandez 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
- 37 Shimazaki-Den S, Dogru M, Higa K, et al. Symptoms, visual function, and mucin expression of eyes with tear film instability. *Cornea* 2013; 32(9): 1211-1218
- 38 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
- 39 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
- 40 邵毅. 国际干眼新共识(TFOSDEWS II)解读. 眼科新进展 2018; 38(1): 1-12
- 41 徐婷婷, 邵毅, 周琼. 泪液标志物在系统性疾病中的研究进展. 眼科新进展 2017; 37(8): 780-784
- 42 Uchino Y, Mauris J, Woodward AM, *et al.* Alteration of galectin-3 in tears of patients with dry eye disease. *Am J Ophthalmol* 2015; 159(6): 1027-1035
- 43 Hrdlickova - Cela E, Plzak J, Smetana KJ, *et al.* Detection of galectin-3 in tear fluid at disease states and immunohistochemical and lectin histochemical analysis in human corneal and conjunctival epithelium. *Br J Ophthalmol* 2001; 85(11): 1336-1340
- 44 Pratima NM, Victor H, Avraham R. Galectin-3 and cancer stemness. *Glycobiology* 2018; 28(4): 172-181
- 45 Chotikavanich S, de Paiva CS, Li DQ, *et al.* Production and activity of matrix metalloproteinase - 9 on the ocular surface increase in dysfunctional tear syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50(7): 3203-3209
- 46 Sambursky R, Davitt WR, Latkany R, *et al.* Sensitivity and specificity of a point-of-care matrix metalloproteinase 9 immunoassay for diagnosing inflammation related to dry eye. *JAMA Ophthalmol* 2013; 131(1): 24-28
- 47 Arafat SN, Suelves AM, Spurr - Michaud S, *et al.* Neutrophil collagenase, gelatinase, and myeloperoxidase in tears of patients with stevens - johnson syndrome and ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 2014; 121(1): 79-87
- 48 Arafat SN, Robert MC, Abud T, *et al.* Elevated Neutrophil Elastase in Tears of Ocular Graft-Versus-Host Disease Patients. *Am J Ophthalmol* 2017; 176: 46-52
- 49 Fujihara T, Murakami T, Fujita H, *et al.* Improvement of corneal barrier function by the P2Y(2) agonist INS365 in a rat dry eye model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42(1): 96-100
- 50 Arakawa T, Higuchi K, Fujiwara Y, *et al.* 15th anniversary of rebamipide: looking ahead to the new mechanisms and new applications. *Dig Dis Sci* 2005; 50 Suppl 1: S3-S11
- 51 Takeuchi K. Pathogenesis of NSAID - induced gastric damage: importance of cyclooxygenase inhibition and gastric hypermotility. *World J Gastroenterol* 2012; 18(18): 2147-2160
- 52 Kato K, Miyake K, Kondo N, *et al.* Conjunctival Goblet Cell Density Following Cataract Surgery With Diclofenac Versus Diclofenac and Rebamipide: A Randomized Trial. *Am J Ophthalmol* 2017; 181: 26-36
- 53 Kinoshita S, Oshiden K, Awamura S, *et al.* A randomized, multicenter phase 3 study comparing 2% rebamipide (OPC-12759) with 0.1% sodium hyaluronate in the treatment of dry eye. *Ophthalmology* 2013; 120(6): 1158-1165
- 54 Itoh S, Itoh K, Shinohara H. Regulation of human corneal epithelial mucins by rebamipide. *Curr Eye Res* 2014; 39(2): 133-141
- 55 Uchino Y, Woodward AM, Argueso P. Differential effect of rebamipide on transmembrane mucin biosynthesis in stratified ocular surface epithelial cells. *Exp Eye Res* 2016; 153: 1-7
- 56 龚滢欣, 朱佩文, 邵毅. 眼的神经病理机制与针对性治疗. 重庆医学 2019; 48(8): 1402-1406
- 57 兰东怡, 石文卿, 邵毅. 干眼与眼部神经病理性疼痛相关性进展. 眼科新进展 2019; 39(5): 491-494
- 58 孙铁, 石文卿, 邵毅. 干眼成像技术的研究进展. 国际眼科杂志 2019; 19(6): 937-940