

· 综 述 ·

自噬在角膜病中的作用及调节自噬的潜在治疗效果

邹雪香 综述 李娟 审校

陕西省眼科诊疗中心 西安市第四医院眼科 西安交通大学医学院附属广仁医院眼科
710004

邹雪香现在广州医科大学附属第六医院 清远市人民医院眼科, 广东省清远市 511518

通信作者: 李娟, Email: cornea@163.com

【摘要】 自噬是由溶酶体介导的降解受损蛋白质或衰老细胞器的代谢过程, 对维持细胞内环境稳定、实现细胞自身代谢及循环更新具有重要作用。近年来的研究表明, 自噬与许多眼部疾病, 包括白内障、青光眼、视网膜脱离、糖尿病视网膜病变和年龄相关性黄斑变性等的发生和发展密切相关。在颗粒状角膜营养不良 2 型 (GCD2)、Fuchs 角膜内皮营养不良 (FECD)、角膜炎、圆锥角膜 (KC)、角膜损伤及修复、干眼等角膜病中, 自噬紊乱会影响角膜的透明性, 甚至致盲, 调节自噬活性可能成为治疗角膜病的研究热点之一。本文就自噬在角膜病中的作用及调节自噬的潜在治疗效果进行综述。

【关键词】 自噬; 角膜病; 治疗

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81400424); 陕西省科学技术研究发展计划项目 (2014K11-03-07-04); 陕西省人才推进计划项目-青年科技新星项目 (2017KJXX-87)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.02.011

The role of autophagy and potential therapeutic effect of autophagy regulation in cornea diseases

Zou Xuexiang, Li Juan

Shaanxi Ophthalmic Medical Center, Department of Ophthalmology, Xi'an No. 4 Hospital, Affiliated Guangren Hospital, School of Medicine, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China

Zou Xuexiang is working at the Sixth Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Department of Ophthalmology, Qingyuan People's Hospital, Qingyuan 511518, China

Corresponding author: Li Juan, Email: cornea@163.com

【Abstract】 Autophagy is a metabolic process of lysosomal-mediated degradation of damaged proteins or aging organelles, which plays an important role in maintaining the stability of intracellular environment and achieving cell metabolism and circulation. Recent studies have shown that autophagy is closely related to the development of many ocular diseases, including cataract, glaucoma, retinal detachment, diabetic retinopathy and age-related macular degeneration. In keratopathy, including granular corneal dystrophy type 2 (GCD2), Fuchs corneal endothelium dystrophy (FECD), keratitis, keratoconus (KC), corneal injury and repair, dry eye and so on, autophagic disorder can affect corneal transparency, and even lead to blindness. Regulating autophagic activity may be one of the hotspots in the study of corneal disease. This article reviews the role of autophagy and the potential therapeutic effect of autophagy regulation in cornea diseases.

【Key words】 Autophagy; Cornea diseases; Therapy

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81400424); Shaanxi Science and Technology Research and Development Program (2014K11-03-07-04); Shaanxi Provincial Talent Promotion Program-Youth Science and Technology Nova Project (2017KJXX-87)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.02.011

角膜位于眼表, 容易受到感染和创伤等外界环境因素的影响。角膜是屈光介质的重要组成部分, 其在生理情况下保持透明, 在创伤、应激等病理条件下失去透明性, 严重影响视力, 甚至致盲。据 WHO 统计, 角膜病是全世界第二位致盲眼病, 仅次于白内障。已有研究表明自噬参与角膜病的发病机制。目前

角膜病的药物治疗效果有限进一步明确自噬在角膜疾病中的机制, 并通过调节自噬活性, 可能成为治疗角膜病的新契机。本文就自噬在角膜病中的作用及调节自噬的潜在治疗效果进行综述。

1 自噬

自噬是由溶酶体介导的降解受损蛋白质或衰老细胞器的代谢过程,对维持细胞内环境稳态及代谢应激具有重要作用。自噬分为大自噬、分子伴侣介导的自噬和微自噬 3 种类型^[1]。其中大自噬即是通常研究的自噬类型,指双层膜将待降解物包裹形成自噬小体后与溶酶体融合并降解的过程。

研究表明,自噬是由两大类信号分子调控,包括哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)依赖通路和非 mTOR 依赖通路,其中前者是主要通路^[2-3]。mTOR 是一种高度保守的 Ser/Thr 蛋白激酶复合物,与其他蛋白质相互作用形成雷帕霉素敏感型 mTORC1 和雷帕霉素非敏感型 mTORC2 2 种复合物^[4]。mTORC1 调节蛋白质的合成,并且伴随上游 PI3K 的激活而激活,从而负调控自噬^[5]。抑制 mTORC1 的表达足以诱导自噬,这表明 mTORC1 在无应激条件下自噬的诱导中担任“守门员”的作用^[6]。Beclin-1 是 mTOR 非依赖性自噬激活因子,与抗凋亡蛋白 Bcl-2 和 Bcl-XL 相互作用。研究表明,氧化应激导致的蛋白质和细胞器损伤能诱导 Beclin1 从抗凋亡蛋白 Bcl-2 上分离并形成 Beclin1-VPS34-Atg14 复合体,使膜分离及自噬体成核,从而启动自噬并清除受损部位^[7]。此外,自噬还能被内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)氧化应激调控^[6]。在创伤、感染等应激条件下,不同信号调节通路可能通过激活或抑制自噬来维持细胞内环境的稳定。

2 自噬与角膜病

2.1 自噬与颗粒状角膜营养不良 2 型

颗粒状角膜营养不良 2 型(granular corneal dystrophy type 2, GCD2)是常染色体显性疾病,是由转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 基因中的点突变引起的,导致年龄相关性聚合蛋白质在角膜上皮和基质中聚集,影响角膜透明性,严重影响患者的视觉质量,且尚无有效治疗方法^[8]。Choi 等^[9-10]证明自噬在 GCD2 角膜成纤维细胞中被激活:首先, GCD2 角膜成纤维细胞中自噬相关蛋白 LC3 II (light chain 3 II)的基础水平增加;其次,在亮抑酶肽(一种溶酶体组织蛋白酶抑制剂)的存在下, GCD2 角膜成纤维细胞中 LC3 II 进一步积累;最后,在 GCD2 角膜成纤维细胞中, mTORC1 的水平显著下降。Choi 等^[9]还观察到 GCD2 角膜成纤维细胞中多聚泛素化蛋白质积累,这在缺陷性自噬模型中同样也被观察到^[11],表明自噬在 GCD2 中被激活,但不足以促进自噬体清除转化生长因子 β 诱导蛋白(transforming growth factor β -induced protein, TGF β Ip),导致突变体 TGF β Ip 聚集^[9]。

增强自噬对 GCD2 具有保护作用,可抑制 TGF β Ip 聚集^[12]并减轻其对角膜成纤维细胞的损害,是治疗 GCD2 的靶标。研究表明自噬是 TGF β Ip 的主要细胞内降解途径,用雷帕霉素治疗后 GCD2 角膜成纤维细胞中 TGF β Ip 水平明显降低,而正常角膜成纤维细胞中野生型 TGF β Ip 水平无明显改变^[9],说明雷帕霉素可能是 GCD2 的有效治疗药物。Choi 等^[13]的另一项研

究表明,褪黑素可作为 GCD2 自噬的激活剂,其能抵消巴弗洛霉素 A1(bafilomycin A1, BafA1),一种自噬溶酶体融合抑制剂的自噬抑制作用,并进一步证明雷帕霉素与褪黑素共同作用对 TGF β Ip 的清除具有叠加效应。除此之外,锂剂也能增强自噬,增加角膜成纤维细胞中 LC3 II/LC3 I 的比例,降低 TGF β Ip 水平,表明锂介导的自噬调节也可以用于治疗 GCD2^[9]。因此,通过激活 GCD2 角膜成纤维细胞中的自噬来清除突变型 TGF β Ip 是治疗 TGF β Ip 连锁角膜营养不良的潜在靶标。

2.2 自噬与 Fuchs 角膜内皮营养不良

Fuchs 角膜内皮营养不良(Fuchs endothelial corneal dystrophy, FECD)的特征为双眼进行性角膜内皮细胞损伤,进而导致角膜水肿,视力丧失^[14]。据统计,在美国 40 岁以上人口中 FECD 的患病率高达 4%^[15]。FECD 的发病率高,目前除了角膜内皮移植外,尚无有效的药物可以延缓或预防 FECD 的进展。遗传学已经确定 FECD 的早期发病机制与基因突变相关,包括胶原 VIII $\alpha 2$ 亚基(COL8 $\alpha 2$)基因中 Q455K 和 L450W 的错义突变^[16]。研究发现,在 Col8 $\alpha 2$ ^{L450W/L450W} 和 Col8 $\alpha 2$ ^{Q455K/Q455K} 基因敲入小鼠模型角膜内皮中的自噬调节标志物 Dram1 和 Tmem74 表达上调,而且在同一时段, Col8 $\alpha 2$ ^{L450W/L450W} 小鼠 Dram1 和 Tmem74 的上调幅度较 Col8 $\alpha 2$ ^{Q455K/Q455K} 小鼠低。然而, Col8 $\alpha 2$ ^{L450W/L450W} 小鼠较 Col8 $\alpha 2$ ^{Q455K/Q455K} 小鼠角膜表现出更温和的表型,如角膜内皮细胞密度更大、六边形形态更规则等^[17],这说明自噬在 FECD 发病机制中具有重要作用。

由于自噬参与 FECD 的发病,增强自噬活性可能减少对角膜内皮细胞的损害,从而减轻角膜水肿,成为 FECD 非手术治疗的有效方法。研究表明,ERS 及氧化应激可导致 FECD 的发病^[18-19],而锂剂能增加暴露于 ERS 的 Q455K 角膜内皮细胞存活率,这主要是锂剂通过 PI3K 信号通路增加自噬活性来介导的^[20-21],在 FECD 的转基因敲入小鼠模型中口服锂剂可促进内皮细胞存活。FECD 是一种多基因突变性疾病,锂剂作为 FECD 的治疗方法还需大量临床试验,以评估其在不同遗传病因的 FECD 患者中的疗效。除了锂剂外,其他能增强自噬的药物也可能成为 FECD 的潜在治疗方法。

2.3 自噬与角膜炎

生理条件下,自噬能维持机体内环境稳定。炎症、感染等病理条件下,自噬被激活,以清除受损的蛋白质及细胞器。自噬在感染性角膜炎的发病机制中也具有重要作用。

单纯疱疹病毒性角膜炎(herpetic stromal keratitis, HSK)是由单纯疱疹病毒-1(herpes simplex virus 1, HSV-1)感染角膜基质引起的角膜混浊及新生血管形成的炎症性疾病, HSK 是美国等发达国家感染性盲的主要原因,也是全球视力障碍上升的主要原因^[22-23]。虽然局部使用糖皮质激素可显著缩短 HSK 的病程,但是长期使用会导致白内障、青光眼等不良反应。因此,需针对 HSK 的发病机制研发靶向药物。

已有研究发现, HSV-1 通过与自噬相关蛋白 Beclin-1 相互作用抑制自噬^[24]。这表明 HSK 的发病可能与 HSV 抑制自噬活性相关,增强自噬可能降低 HSV 的毒性作用^[25],减轻 HSK 的炎症反应。Hsu 等^[26]利用荔枝花提取物(lychee flower

extract, LFE) 处理感染 HSV-1 的兔角膜上皮细胞, 发现在 HSV-1 感染后, 兔角膜上皮细胞中磷酸化 mTOR 和 p70S6K 的水平升高, 自噬相关蛋白 Beclin-1 及 LC3-II 水平降低, 而 LEF 能上调 Beclin-1 及 LC3-II 的表达, 并降低磷酸化 mTOR 和 p70S6K 的水平, 表明 HSK 的发病与自噬缺陷有关, LEF 能增强自噬活性; 而且还发现经 LFE 处理的 HSV-1 感染角膜上皮细胞中的病毒量比未经 LFE 处理的感染角膜上皮细胞明显降低, 这说明增强自噬能抑制兔角膜上皮细胞中 HSV-1 的复制, 降低病毒滴度。其他能增加自噬活性的药物也可能抑制病毒复制, 成为有前景的 HSK 预防用药。

另有研究发现, 树突状细胞自噬对 HSK 的发病有显著的促进作用。树突状细胞自噬没有改变病毒的复制或神经系统疾病的先天性免疫, 而是特异性增强了 CD4⁺T 细胞的活化和病理性角膜炎, 树突状细胞自噬缺乏的小鼠 CD4⁺T 细胞活性受到抑制, 而且 HSK 中炎症反应局限^[27], 这说明抑制树突状细胞自噬可能对改善 HSK 的炎症反应有效。不同自噬途径对 HSK 的发病机制有所不同, 提示可以通过调节不同自噬途径的活性来抑制炎症反应, 从而治疗 HSK。

棘阿米巴角膜炎 (*Acanthamoeba keratitis*, AK) 是由棘阿米巴原虫感染导致的一种严重的致盲眼病。随着角膜接触镜的广泛使用及诊断技术的不断提升, AK 的检出率明显升高。目前已有的抗原药物聚六亚甲基胍 (polyhexamethyleneguanide, PHMB) 对 AK 有一定疗效, 但是 PHMB 对人角膜上皮细胞 (human corneal epithelial cells, HCECs) 具有毒性作用^[28-29]。研究表明, 在棘阿米巴包囊中检测出一些自噬相关基因 (autophagy related genes, Atg), 包括 *Atg8*、*Atg3* 和 *Atg16L* 等的表达, 表明自噬是棘阿米巴包囊形成的主要途径^[30-33]。

AK 早期炎症反应较局限, 易误诊, 晚期可导致角膜溃疡, 甚至穿孔, 早期诊断并药物干预是保存视力的关键。使用自噬抑制剂或联合低剂量 PHMB 是 AK 的新型治疗方案。Moon 等^[34]研究发现, 自噬抑制剂 3-MA、氯喹、渥曼青霉素 (Wortmannin) 能抑制棘阿米巴包囊的形成, 而 LY294002 和 Baf A1 这 2 种自噬抑制剂对棘阿米巴包囊形成率无影响。3-MA 和氯喹通过抑制棘阿米巴滋养体转化为成熟包囊来发挥治疗效果, 而 Wortmannin 能抑制棘阿米巴包囊内外壁的形成。进一步研究发现, 单独使用低浓度的 PHMB (0.001 25%), 2 h 内棘阿米巴包囊死亡率只有 60%, 而 PHMB 与 3-MA 联合应用 2 h 内死亡比率高达 80%, 其余 2 种自噬抑制剂与 PHMB 联合也可达到相似的治疗效果, 联合用药与单独使用高浓度 PHMB (0.02%) 的治疗水平相当, 并且联合用药能显著降低药物对 HCECs 的毒性作用。自噬能影响棘阿米巴包囊的形成, 但是对于自噬在棘阿米巴原虫感染的宿主细胞中的作用尚未见报道。

2.4 圆锥角膜中的自噬

圆锥角膜是双眼非炎症性进行性疾病, 主要特点是原发性角膜扩张伴不规则散光及视敏度下降。圆锥角膜患者角膜上皮中 LC3 和分泌型卷曲相关蛋白-1 (secreted frizzled-related protein-1, SFRP-1) 的表达水平增加, 而且 LC3 的表达与 SFRP-1 的表达具有相关性, LC3 是自噬标志性蛋白^[35-36], 说明 SFRP-1

分泌与自噬活性相关。Iqbal 等^[35]发现圆锥角膜患者角膜中 LC3 的表达在角膜上皮层、基质层、内皮层分别呈现高、中、低 3 个层次, 而在正常对照组的角膜上皮层中 LC3 只呈低至中度表达, 这种表达水平的明显差异表明圆锥角膜患者角膜组织中自噬活性发生改变。You 等^[37]研究发现, 在圆锥角膜患者的泪液中 SFRP-1 的表达较正常人显著降低。SFRP-1 在圆锥角膜患者角膜上皮细胞及泪液中表达的差异性是否与自噬有关, 目前尚不清楚。角膜胶原交联 (corneal collagen crosslinking, CXL) 是目前能阻止圆锥角膜进展的有效方法, 其原理是角膜胶原纤维之间氨基 (团) 形成化学交联以增强角膜胶原纤维机械强度及角膜抗扩张能力^[38]。自噬可能参与角膜胶原纤维之间的连接, 调节自噬活性有可能促进 CXL, 增强 CXL 的治疗效果, 其具体机制还有待进一步研究。

2.5 自噬与角膜损伤及修复

外伤性角膜病变及医源性角膜损伤在不同程度上影响患者的视觉质量, 而角膜缘及角膜上皮细胞在伤口愈合及修复中具有重要作用。由于角膜缘及中央角膜上皮细胞生理学上的差异, 使角膜缘基底上皮细胞具有高增生能力, 更能促进伤口愈合及修复。

研究表明, 自噬在角膜缘及角膜上皮细胞的表达具有差异性, 使用转基因表达绿色荧光蛋白标记的 LC3 以评估小鼠角膜中的自噬状态, 发现角膜缘上皮基底细胞比中央角膜上皮基底细胞具有更多的 LC3 阳性荧光斑点^[39], 表明角膜缘基底上皮细胞中自噬活性更强。而且角膜缘上皮在保持角膜上皮内环境稳定方面具有重要作用, 可作为角膜上皮细胞的来源, 促进伤口愈合及组织再生。角膜缘基底上皮中的干细胞亚群具有高增生能力^[40]。研究显示自噬与干细胞的增生能力具有正相关^[41], 在自噬缺陷型 (Beclin-1^{-/-}) 小鼠角膜中, 角膜上皮损伤后愈合显著延迟, 这可能是自噬缺陷导致角膜缘干细胞活化失败引起的^[39]。自噬对角膜上皮细胞的增生能力具有促进作用, 进一步阐明自噬在角膜缘上皮细胞损伤修复过程中的调控机制, 靶向调节自噬, 增强角膜上皮细胞的增生能力, 将为治疗角膜损伤提供新的途径。

2.6 自噬与干眼

干眼是由于泪液质或量异常所引起的泪膜不稳定和眼表损害, 导致眼部不适的一类眼表疾病。环境污染与干眼等眼表疾病关系密切^[42], 已有研究发现, PM2.5 环境会损伤小鼠泪膜功能, 影响小鼠眼表的组织结构^[43], 导致干眼, 暴露在 PM2.5 环境后 HCECs 的自噬活性以时间依赖的方式改变^[44], 由此推测自噬在 PM2.5 环境诱导干眼的发病机制中起重要作用。

Lacritin 蛋白是一种内源性泪液糖蛋白, 能够促进基础泪液分泌并维持眼表完整性, 其在干眼患者泪腺中的表达显著低于正常人^[45-46]。研究表明, 外源性 Lacritin 能促进泪液分泌, 可以用于干眼的替代性治疗^[47]。在炎症因子等应激条件下, Lacritin 通过快速触发角膜上皮细胞的自噬以恢复体内平衡, 应激细胞快速乙酰化 FOXO3, 乙酰化的 FOXO3 与自噬相关蛋白 ATG101 偶联瞬时加速自噬^[48], 从而促进泪液分泌, 即 Lacritin 维持眼表完整性并促进泪液分泌治疗干眼的机制可能

与 Lacritin 触发自噬有关。

由杯状细胞分泌的黏蛋白 MUC5AC 对维持眼表内环境稳定具有重要作用^[49]。干眼患者 MUC5AC 的表达水平较正常人明显降低。研究表明,抑制自噬能显著降低香烟提取物(cigarette smoke extract, CSE)诱导的人支气管上皮细胞中 MUC5AC 的表达,自噬抑制剂 Baf A1 或氯喹能消除 CSE 诱导的 MUC5AC^[50]。由此可以推测,干眼患者 MUC5AC 分泌降低可能与自噬缺陷有关,调节自噬活性对于干眼患者有一定的治疗意义。

3 小结

角膜病患率高,病因复杂,目前对于角膜病尚缺乏具有针对性的治疗药物。锂剂、雷帕霉素、褪黑素等增强自噬活性的药物可能是 GCD2、FECD、HSK、干眼等自噬缺陷型角膜病的新型治疗方案;在 AK 患者中自噬活性显著增强,抑制自噬能较少棘阿米巴包囊的形成,自噬抑制剂联合低剂量的抗原虫药物 PHMB 能减少对 HCECs 的毒性作用;圆锥角膜的发病机制与自噬相关,调节自噬活性可能促进角膜胶原交联;在角膜损伤修复中,角膜缘上皮细胞的高增生能力可能与自噬在角膜缘上皮基底细胞高表达有关。总之,自噬在角膜病的发生和发展中具有重要作用,但其调控机制尚未完全明确,进一步研究自噬在角膜病中的作用及调控机制有可能为临床上治疗角膜病提供新的思路。

参考文献

- [1] Mizushima N, Levine B, Cuervo AM, et al. Autophagy fights disease through cellular self-digestion[J]. *Nature*, 2008, 451(7182): 1069–1075. DOI:10.1038/nature06639.
- [2] Yang YP, Liang ZQ, Gu ZL, et al. Molecular mechanism and regulation of autophagy[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2005, 26(12): 1421–1434. DOI:10.1111/j.1745-7254.2005.00235.x.
- [3] Nobukuni T, Joaquin M, Rocco M, et al. Amino acids mediate mTOR/raptor signaling through activation of class 3 phosphatidylinositol 3OH-kinase[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(40): 14238–14243. DOI:10.1073/pnas.0506925102.
- [4] 张桂铭,刘红玲,傅少颖.哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路眼科疾病相关性的研究进展[J]. *中华实验眼科杂志*, 2015, 33(11): 1048–1051. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.11.018.
- [5] Zhang GM, Liu HL, Fu SY. Advance in research on the relationship between mammalian target of rapamycin signaling pathway and ophthalmic diseases[J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2015, 33(11): 1048–1051. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.11.018.
- [6] Fimia GM, Stoykova A, Rognoli A, et al. Ambra1 regulates autophagy and development of the nervous system[J]. *Nature*, 2007, 447(7148): 1121–1125. DOI:10.1038/nature05925.
- [7] Meijer AJ, Codogno P. Signalling and autophagy regulation in health, aging and disease[J]. *Mol Aspects Med*, 2006, 27(5–6): 411–425. DOI:10.1016/j.mam.2006.08.002.
- [8] Malaviya R, Laskin JD, Laskin DL. Oxidative stress-induced autophagy: role in pulmonary toxicity[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2014, 275(2): 145–151. DOI:10.1016/j.taap.2013.12.022.
- [9] Choi SI, Kim BY, Dadakhujaev S, et al. Inhibition of TGFBI expression by lithium; implications for TGFBI-linked corneal dystrophy therapy[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(6): 3293–3300. DOI:10.1167/iovs.10-6405.
- [10] Choi SI, Kim BY, Dadakhujaev S, et al. Impaired autophagy and delayed autophagic clearance of transforming growth factor β -induced protein (TGFBI) in granular corneal dystrophy type 2[J]. *Autophagy*, 2012, 8(12): 1782–1797. DOI:10.4161/auto.22067.
- [11] Choi SI, Maeng YS, Kim KS, et al. Autophagy is induced by raptor degradation via the ubiquitin/proteasome system in granular corneal dystrophy type 2[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 450(4): 1505–1511. DOI:10.1016/j.bbrc.2014.07.035.
- [12] Settembre C, Fraldi A, Jahreiss L, et al. A block of autophagy in lysosomal storage disorders[J]. *Hum Mol Genet*, 2008, 17(1): 119–129. DOI:10.1093/hmg/ddm289.
- [13] 谢佳,朱瑞琳,杨柳.自噬在年龄相关性黄斑变性和视网膜脱离中的研究进展[J]. *中华实验眼科杂志*, 2016, 34(12): 1145–1148. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.12.021.
- [14] Xie J, Zhu RL, Yang L. Research progress of autophagy in age-related macular degeneration and retinal detachment[J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2016, 34(12): 1145–1148. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.12.021.
- [15] Choi SI, Kim KS, Oh JY, et al. Melatonin induces autophagy via an mTOR-dependent pathway and enhances clearance of mutant-TGFBIp[J]. *J Pineal Res*, 2013, 54(4): 361–372. DOI:10.1111/jpi.12039.
- [16] Elhalis H, Azizi B, Jurkunas UV. Fuchs endothelial corneal dystrophy[J]. *Ocul Surf*, 2010, 8(4): 173–184.
- [17] Baratz KH, Tosakulwong N, Ryu E, et al. E2-2 protein and Fuchs's corneal dystrophy[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(11): 1016–1024. DOI:10.1056/NEJMoal007064.
- [18] Mok JW, Kim HS, Joo CK. Q455V mutation in COL8A2 is associated with Fuchs' corneal dystrophy in Korean patients[J]. *Eye (Lond)*, 2009, 23(4): 895–903. DOI:10.1038/eye.2008.116.
- [19] Meng H, Matthaie M, Ramanan N, et al. L450W and Q455K Col8a2 knock-in mouse models of Fuchs endothelial corneal dystrophy show distinct phenotypes and evidence for altered autophagy[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(3): 1887–1897. DOI:10.1167/iovs.12-11021.
- [20] Jun AS, Meng H, Ramanan N, et al. An alpha 2 collagen VIII transgenic knock-in mouse model of Fuchs endothelial corneal dystrophy shows early endothelial cell unfolded protein response and apoptosis[J]. *Hum Mol Genet*, 2012, 21(2): 384–393. DOI:10.1093/hmg/ddr473.
- [21] Azizi B, Ziaei A, Fuchsluger T, et al. p53-regulated increase in oxidative-stress-induced apoptosis in Fuchs endothelial corneal dystrophy: a native tissue model[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(13): 9291–9297. DOI:10.1167/iovs.11-8312.
- [22] Kim EC, Meng H, Jun AS. Lithium treatment increases endothelial cell survival and autophagy in a mouse model of Fuchs endothelial corneal dystrophy[J]. *Br J Ophthalmol*, 2013, 97(8): 1068–1073. DOI:10.1136/bjophthalmol-2012-302881.
- [23] Sarkar S, Floto RA, Berger Z, et al. Lithium induces autophagy by inhibiting inositol monophosphatase[J]. *J Cell Biol*, 2005, 170(7): 1101–1111. DOI:10.1083/jcb.200504035.
- [24] Liesegang TJ. Herpes simplex virus epidemiology and ocular importance[J]. *Cornea*, 2001, 20(1): 1–13.
- [25] Farooq AV, Shukla D. Herpes simplex epithelial and stromal keratitis: an epidemiologic update[J]. *Surv Ophthalmol*, 2012, 57(5): 448–462. DOI:10.1016/j.survophthal.2012.01.005.
- [26] Leib DA, Alexander DE, Cox D, et al. Interaction of ICP34.5 with Beclin 1 modulates herpes simplex virus type 1 pathogenesis through control of CD4⁺ T-cell responses[J]. *J Virol*, 2009, 83(23): 12164–12171. DOI:10.1128/JVI.01676-09.
- [27] 曹楠珏,夏丽坤.单纯疱疹性角膜炎发病机制的研究进展[J]. *中华实验眼科杂志*, 2017, 35(2): 175–179. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.02.017.
- [28] Cao NY, Xia LK. Research progress in pathogenesis of herpes simplex keratitis[J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2017, 35(2): 175–179. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.02.017.
- [29] Hsu CM, Chiang ST, Chang YY, et al. Lycium flower extract inhibits proliferation and viral replication of HSV-1-infected corneal epithelial cells[J]. *Mol Vis*, 2016, 22: 129–137.
- [30] Jiang Y, Yin X, Stuart PM, et al. Dendritic cell autophagy contributes to herpes simplex virus-driven stromal keratitis and immunopathology[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(6): 401415–401426[2017-04-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4626854/>. DOI:10.1128/mBio.01426-15.
- [31] Clarke B, Sinha A, Parmar DN, et al. Advances in the diagnosis and treatment of acanthamoeba keratitis[J]. *J Ophthalmol*, 2012, 2012: 484892[2017-04-13]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/484892>

23304449. DOI:10.1155/2012/484892.
- [29] Rusciano G, Capriglione P, Pesce G, et al. Raman microspectroscopy analysis in the treatment of *Acanthamoeba keratitis* [J/OL]. PLoS One, 2013, 8(8): e72127 [2017-04-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3748113/>. DOI:10.1371/journal.pone.0072127.
- [30] Moon EK, Chung DI, Hong YC, et al. Autophagy protein 8 mediating autophagosome in encysting *Acanthamoeba* [J]. Mol Biochem Parasitol, 2009, 168(1): 43-48. DOI:10.1016/j.molbiopara.2009.06.005.
- [31] Moon EK, Hong Y, Chung DI, et al. Identification of atg8 isoform in encysting *Acanthamoeba* [J]. Korean J Parasitol, 2013, 51(5): 497-502. DOI:10.3347/kjp.2013.51.5.497.
- [32] Moon EK, Chung DI, Hong Y, et al. Atg3-mediated lipidation of Atg8 is involved in encystation of *Acanthamoeba* [J]. Korean J Parasitol, 2011, 49(2): 103-108. DOI:10.3347/kjp.2011.49.2.103.
- [33] Song SM, Han BI, Moon EK, et al. Autophagy protein 16-mediated autophagy is required for the encystation of *Acanthamoeba castellanii* [J]. Mol Biochem Parasitol, 2012, 183(2): 158-165. DOI:10.1016/j.molbiopara.2012.02.013.
- [34] Moon EK, Kim SH, Hong Y, et al. Autophagy inhibitors as a potential antimicrobial treatment for *Acanthamoeba keratitis* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59(7): 4020-4025. DOI:10.1128/AAC.05165-14.
- [35] Iqbal O, Fisher G, Vira S, et al. Increased expression of secreted frizzled-related protein-1 and microtubule-associated protein light chain 3 in keratoconus [J]. Cornea, 2013, 32(5): 702-707. DOI:10.1097/ICO.0b013e318282987a.
- [36] Klionsky DJ, Abdalla FC, Abeliovich H, et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy [J]. Autophagy, 2012, 8(4): 445-544.
- [37] You J, Hodge C, Wen L, et al. Tear levels of SFRP1 are significantly reduced in keratoconus patients [J/OL]. Mol Vis, 2013, 19: 509 [2017-04-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3580972/>.
- [38] Spoerl E, Mrochen M, Sliney D, et al. Safety of UVA-riboflavin cross-linking of the cornea [J]. Cornea, 2007, 26(4): 385-389. DOI:10.1097/ICO.0b013e3180334f78.
- [39] Park JK, Peng H, Katsnelson J, et al. MicroRNAs-103/107 coordinately regulate macropinocytosis and autophagy [J]. J Cell Biol, 2016, 215(5): 667-685. DOI:10.1083/jcb.201604032.
- [40] Sun TT, Tseng SC, Lavker RM. Location of corneal epithelial stem cells [J/OL]. Nature, 2010, 463(7284): E10-11; discussion E11 [2017-06-10]. <https://www.nature.com/articles/nature08805>. DOI:10.1038/nature08805.
- [41] Tang AH, Rando TA. Induction of autophagy supports the bioenergetic demands of quiescent muscle stem cell activation [J]. EMBO J, 2014, 33(23): 2782-2797. DOI:10.1525/embj.201488278.
- [42] 吴安花, 谭钢, 邵毅, 等. 环境污染与眼表疾病的关系研究进展 [J]. 山东医药, 2017, 57(7): 101-104. DOI:10.3969/j.issn.1002-266X.2017.07.033.
- [43] 李娟, 丁小艳, 王亚虹, 等. PM2.5 对小鼠泪膜功能和角膜上皮组织结构的影响 [J]. 眼科新进展, 2017, 37(3): 201-204. DOI:10.13389/j.cnki.rao.2017.0052.
- Li J, Ding XY, Wang YH, et al. Effects of PM2.5 on tear film function and corneal epithelial structure in mice [J]. Rec Adv Ophthalmol, 2017, 37(3): 201-204. DOI:10.13389/j.cnki.rao.2017.0052.
- [44] Fu Q, Lyu D, Zhang L, et al. Airborne particulate matter (PM2.5) triggers autophagy in human corneal epithelial cell line [J]. Environ Pollut, 2017, 227: 314-322. DOI:10.1016/j.envpol.2017.04.078.
- [45] Aluru SV, Agarwal S, Srinivasan B, et al. Lacrimal proline rich 4 (LPRR4) protein in the tear fluid is a potential biomarker of dry eye syndrome [J/OL]. PLoS One, 2012, 7(12): e51979 [2017-06-21]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3525644/>. DOI:10.1371/journal.pone.0051979.
- [46] Nichols JJ, Green-Church KB. Mass spectrometry-based proteomic analyses in contact lens-related dry eye [J]. Cornea, 2009, 28(10): 1109-1117. DOI:10.1097/ICO.0b013e3181a2ad81.
- [47] Vijmasi T, Chen FY, Balasubbu S, et al. Topical administration of lacritin is a novel therapy for aqueous-deficient dry eye disease [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2014, 55(8): 5401-5409. DOI:10.1167/iovs.14-13924.
- [48] Wang N, Zimmerman K, Raab RW, et al. Lacritin rescues stressed epithelia via rapid forkhead box O3 (FOXO3)-associated autophagy that restores metabolism [J]. J Biol Chem, 2013, 288(25): 18146-18161. DOI:10.1074/jbc.M112.436584.
- [49] Watanabe H. Significance of mucin on the ocular surface [J]. Cornea, 2002, 21(2 Suppl 1): S17-22.
- [50] Zhou JS, Zhao Y, Zhou HB, et al. Autophagy plays an essential role in cigarette smoke-induced expression of MUC5AC in airway epithelium [J/OL]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2016, 310(11): L1042-1052 [2017-06-21]. <https://www.physiology.org/doi/full/10.1152/ajplung.00418.2015>. DOI:10.1152/ajplung.00418.2015.

(收稿日期:2018-04-20 修回日期:2018-11-25)

(本文编辑:刘艳)

读者·作者·编者

本刊对来稿中作者署名的著录要求

作者向本刊投稿时署名应符合以下条件:(1)参与课题的选题和实验设计,参与实验资料的收集、分析和论证。(2)参与论文的起草或能够对论文中的方法学或关键部分进行修改。(3)能对审稿专家和编辑提出的修改意见进行核修,能够答辩并承担责任。仅参与筹得资金或收集资料者以及仅对科研小组进行一般管理者均不宜署名为作者。文中如有外籍作者,应附外籍作者亲笔签名在本刊发表的同意函。集体署名的文章应于题名下列出署名单位,于文末列出论文整理者的姓名,并须明确该文的主要责任者。

作者署名的名次应按对论文贡献大小顺序排列于文题下方,每篇论文须列出通信作者 1 名。如无特殊约定,则视第一作者为通信作者。作者(包括通信作者)的署名及其排序应在投稿前由所有研究者共同讨论确定,在编排过程中不宜变更或增减,尤其是通信作者和前三名作者,若确需变动者须提供所有署名作者的签名同意函并出示单位证明。有英文文题的论著和综述应有全部作者姓名的汉语拼音,列于英文文题之下。

本期英文缩略语名词解释

LASIK: 准分子激光角膜原位磨镶术 (laser in situ keratomileusis)

SBK: 前弹力层下准分子激光角膜磨镶术 (sub-Bowman keratomileusis)

(本刊编辑部)