

· 专家述评 ·

密切关注眼表黏蛋白研究及其在干眼诊疗中的意义

洪晶

北京大学第三医院眼科 眼部神经损伤的重建保护与康复北京市重点实验室 100191

通信作者:洪晶, Email: hongjing1964@sina.com

【摘要】 黏蛋白是泪膜的重要组成部分,按照功能可分为分泌型黏蛋白和跨膜型黏蛋白。分泌型黏蛋白主要由结膜杯状细胞分泌,功能包括维持泪膜稳定性、清除及抗菌作用、保护眼表;跨膜型黏蛋白主要由眼表上皮细胞表达,承担泪膜稳定性的维持、屏障及信号转导功能。黏蛋白质和量的异常都会引起泪膜稳定性下降,进而导致干眼的发生,而干眼可导致眼表上皮完整性破坏,进而加重黏蛋白的异常。黏蛋白的检测手法包括泪液蕨样变检查法、眼表染色法、印迹细胞学检测、激光扫描共焦显微镜检查、泪膜破裂模式检查及黏蛋白定量测定。临床上改善黏蛋白分泌的药物有 P2Y2 受体激动剂和黏蛋白分泌激动剂两类。眼科临床医生应了解眼表组织中黏蛋白的基本特征及功能,关注目前眼科黏蛋白的临床检测方法及其与干眼的关系,跟踪或参与黏蛋白相关研究和黏蛋白异常型干眼的精准诊疗研究,并更好地对混合型干眼、中重度干眼或免疫相关干眼进行综合治疗。

【关键词】 黏蛋白; 杯状细胞; 干眼

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200715-00499

Paying close attention to advanced researches of ocular surface mucin and significance in the diagnosis and management of dry eye

Hong Jing

Department of Ophthalmology, Peking University Third Hospital, Beijing Key Laboratory of Restoration of Damaged Ocular Nerve, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

Corresponding author: Hong Jing, Email: hongjing1964@sina.com

【Abstract】 As an important part of the tear film, mucin can be divided into secretory mucin and membrane-associated mucin according to different functions. Secretory mucin, secreted by goblet cells, plays a key role in maintaining the stability of the tear film, antimicrobial properties and ocular surface protection. Membrane-associated mucin, expressed by corneal conjunctival epithelium, plays a key role in maintaining the stability of the tear film, barrier, and signal transduction. Quality or quantity abnormal of mucin may damage the stability of tear film, leading to dry eye. While dry eye may damage the integrity of the epithelium of ocular surface, resulting in exacerbation of mucin abnormalities. The detection methods of mucin include tear ferning test, ocular surface staining, impression cytology, confocal microscopy, tear break-up time, and quantitative detection of mucin. P2Y2 receptor agonists and mucin secretion agonists can improve mucin secretion. Ophthalmologists should understand the basic characteristics and functions of ocular surface mucin and pay close attention to current clinical examination and its association with dry eye in order to push forward the related study and develop the precise diagnosis and therapeutic methods for mucin deficiency dry eye as well as the comprehensive therapies of mixed type, midrate to severe dry eye and immune-associated dry eye.

【Key words】 Mucin; Goblet cell; Dry eye

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200715-00499

干眼为一种多因素引起的慢性眼表疾病,其发病机制是由泪液的质、量及动力学异常导致的泪膜不稳

定或眼表微环境失衡,可伴有眼表组织炎症反应、组织的损伤及神经分布和功能异常,引起各种眼部不适症

状,甚至可能导致视功能障碍。我国研究者强调泪膜稳定性为干眼发病的核心机制,其次为泪液渗透压升高和眼表炎症反应,并依据泪膜结构和功能将干眼分为泪液缺乏型、蒸发过强型、黏蛋白缺乏型、泪液动力学异常型和混合型^[1],目前的干眼治疗多基于泪液缺乏型、蒸发过强型,而目前仍缺乏简单易行的泪液黏蛋白定量检测方法,故建议应进行相关研究,以达到干眼精准治疗的目标^[2]。黏蛋白是泪膜中的重要组成部分,在维持泪膜的稳定性中发挥重要作用,产生黏蛋白的细胞或组织结构或功能的异常可导致泪膜稳定性变化。然而,由于相关的检测方法有限,目前在常规临床实践中对泪膜中黏蛋白的定量评估还有较多困难。随着黏蛋白检测手段的不断完善以及对相关研究的重视,对于黏蛋白结构和功能的认知将会逐渐深入,黏蛋白与干眼发生和发展的关系也会逐渐明确。了解眼表组织黏蛋白特性和功能对于推动干眼综合治疗方法的进展至关重要。

1 黏蛋白的结构和分类

1.1 黏蛋白的结构

黏蛋白是一种高度糖基化的高分子亲水蛋白家族,由各自相应名称的黏蛋白核心多肽基因(mucin, MUC)编码产生,共同结构特点是分子中的串联重复序列,不同的串联重复序列使黏蛋白基因及其合成的蛋白具有多态性,也为糖基化过程提供空间。丝氨酸和苏氨酸是蛋白质核心的 2 种氨基酸,糖链通过糖基转移酶的活化有序添加,占总相对分子质量的 50%~80%^[3-4]。分泌型黏蛋白是由位于黏蛋白骨架 N 末端和 C 末端的各种富含半胱氨酸的结构域形成的二硫键聚合而成。跨膜型黏蛋白是一种单体黏蛋白,由短胞质尾区、跨膜结构域、自我酶解区域和延伸高度糖基化的细胞外结构域组成^[5]。

1.2 黏蛋白的分类

目前已知人体组织至少包含 20 个黏蛋白基因,眼表组织表达 10 个以上。黏蛋白按照功能共分为:分泌型黏蛋白(secretory mucin, SM)和跨膜型黏蛋白(membrane-associated mucin, MAM),前者包括成胶型黏蛋白(MUC2、MUC5AC、MUC5B、MUC6、MUC19)和可溶性黏蛋白(MUC7、MUC9),后者主要包括 MUC1、MUC4、MUC16 和 MUC20^[3,6]。这些黏蛋白有自身的结构特点和功能特性。

各种黏蛋白分泌和存在的部位决定了其功能和意义。SM 以 MUC5AC 含量最多,作用也最重要,主要由结膜杯状细胞分泌,存在于结膜杯状细胞及泪液中,在

泪膜的形成和泪膜稳定性的维持中起重要作用。MUC2 mRNA 在人结膜组织及泪液中均呈阳性表达;MUC19 是目前所发现的相对分子质量最大的分泌型黏蛋白,主要表达于杯状细胞和角膜上皮细胞中,在维持眼表稳态中发挥关键作用^[6]。可溶性黏蛋白为单体形式,缺乏半胱氨酸结构域,是目前所知的相对分子质量最小的黏蛋白,如 MUC7 由泪腺和结膜复层上皮所产生,可能具有抑菌作用。跨膜型黏蛋白 MUC1、MUC4 和 MUC16 位于角膜和结膜复层鳞状上皮最顶端,在上皮细胞与泪膜交界处形成一个密集的多糖-蛋白质复合物,且这些黏蛋白也能从细胞表面释放,在泪膜中可检测到。MUC20 是眼表上皮细胞中广泛分布的膜结合型黏蛋白,位于角膜和结膜复层上皮细胞中的中间细胞层的细胞膜上^[8]。

2 眼表黏蛋白的来源和功能

2.1 眼表黏蛋白的表达及调控

SM 主要由结膜上皮的杯状细胞分泌。杯状细胞来源于结膜上皮细胞底层的圆柱状细胞,是嵌入到结膜上皮细胞间的特化细胞,具有高度极性,集中分布于睑结膜和穹隆部结膜,下穹隆鼻侧结膜和半月皱襞处最多。杯状细胞的细胞核被推向基底侧,黏蛋白颗粒在表层,这样的结构更利于黏蛋白的分泌。杯状细胞是固有免疫系统的主要细胞成分,产生和分泌黏蛋白、三叶因子、防御素和其他抗微生物制剂以提供屏障保护,防止外部微生物的入侵,从而避免慢性炎症反应的发生^[9]。

MUC5AC 的分泌及调控受到环境因素的影响,如变应原、神经刺激、炎性介质、温度和渗透压变化。正常情况下杯状细胞持续内分泌 MUC5AC,并且在受到内外源性物质的刺激下通过浆液分泌的方式分泌 MUC5AC。正常情况下杯状细胞分泌黏蛋白受角膜和结膜感觉神经产生的神经反射的调节,该反射激活杯状细胞周围的副交感神经。M 受体表达于杯状细胞表面,胆碱能激动剂和血管肠肽可诱导结膜杯状细胞分泌黏蛋白。除了神经介质外,腺嘌呤核苷酸也是通过激活 P2Y2 嘌呤能受体以及促炎介质,如白三烯、组胺而有效刺激 MUC5AC 的分泌^[10]。

不同 MAM 表达的调控通路不同,如在人结膜细胞系的培养基中添加维甲酸或血清可以观察到 MUC4、MUC16 的选择性扩增^[11]。地塞米松可以上调人角膜上皮细胞中 MUC1 mRNA 和 MUC16 mRNA 表达,下调 MUC4c mRNA 表达。15s-羟化二十碳四烯酸可选择性促进 MUC1 的分泌^[12]。

2.2 眼表黏蛋白的功能

2.2.1 分泌型黏蛋白的功能 眼表组织中的 SM 具有重要的功能。(1)泪膜稳定性的维持 SM 具有高度亲水性,黏蛋白层能黏附于结膜和角膜表面的微绒毛和多糖复合物上,在上皮层表面和水层之间构成一亲水界面^[13]。结膜和角膜上皮层的表面为疏水性,如果没有黏蛋白层,水质层只能在其表面形成泪珠,而不能湿润其表面。SM 因其吸水性强,能够形成高度水化凝胶,起到润滑眼表的作用,同时也可以增强空气-水表面泪脂膜的均匀扩散,使脂质与水的分布更加均一。(2)清除与抗菌作用 分泌型黏蛋白能够作为表面化学捕集器来捕获、清除疏水污染物,如脂类、灰尘、眼表脱屑细胞、变应原和病原体等,在防止角膜损伤和感染方面发挥重要作用^[14-15]。黏蛋白可包裹结膜囊内的细小异物、脱落细胞及细菌,然后随瞬目逐渐带入下穹隆部。黏蛋白的黏附作用还可防止外来抗原进入上皮层。此外,分泌型黏蛋白可作为病原体的相应受体,并且能黏附免疫球蛋白,如 IgA,因此有助于清除黏膜表面的病原体。(3)保护眼表 分泌型黏蛋白给泪膜提供了非牛顿剪切稀特性,即黏度随着剪切速率的增加而下降。当眼睑张开时泪膜更黏,相反,在瞬目时眼睑施加的高剪切力打破了黏蛋白网络间的相互作用,泪液层更容易流动,从而防止持续的高黏度对底层角膜上皮可能造成的损害^[5]。

2.2.2 跨膜型黏蛋白的功能 (1)泪膜稳定性的维持 MAM 形成糖萼覆盖于角结膜上皮表面,与眼表上皮微皱襞结合,使疏水性的角结膜上皮变为亲水性,维持眼表湿润,使泪膜稳定地贴附着于眼表。眼表的 MAM 具有亲水性,以吸附泪膜中的水分,从而起到稳定泪膜的作用。MUC4 和 MUC16 是眼表重要的水化分子。MUC16 细胞质结构域与肌动蛋白细胞骨架结合,并与参与表膜突起形成的特定蛋白,如微绒毛和微绒毛相互作用,确保泪膜的稳定。MUC16 与角膜表面的抗黏附特性有关,使眼表高度湿润并呈现亲水特性,动物模型研究和临床研究结果也表明 MUC16 对保持角膜表面的湿润和维持泪膜的稳定至关重要。(2)屏障作用 眼表的黏蛋白可以形成眼表上皮细胞的保护屏障,防止病原微生物入侵。当眼表上皮缺损或变性时,泪膜中的黏蛋白可填充于跨膜型黏蛋白缺损区,从而代偿角膜上皮缺损区的屏障完整性,防止病原微生物侵入眼组织,MUC1 和 MUC16 的这些作用是通过糖依赖性与半乳凝素-3 的相互作用来实现的^[16-17]。(3)信号转导 跨膜黏蛋白通过与细胞外域介导的配体结合或与生长和分化因子的受体相互作用发挥信号

转导功能。MUC1 含有多个潜在的酪氨酸磷酸化位点,这些位点可能参与生长因子受体的信号通路及与细胞间黏附分子(intercellular cell adhesion molecule, ICAM)的相互作用和细菌的结合,从而发挥信号转导作用^[18],而 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^[19]。

3 黏蛋白的检测

3.1 泪液蕨样变检查法

泪液培养是评估眼表黏液缺乏的一种简单的非侵入性测试方法,主要是利用黏蛋白形成结晶的能力进行定性判断。这项测试基于黏蛋白的物理特性,即当室温干燥时其可在干净光滑的表面出现结晶并形成树枝状。黏蛋白缺乏型干眼可出现结晶图的分枝数量减少、结晶形态小和结晶间的间隔增大等表现^[20]。

3.2 眼表染色法

点状结膜染色是评价角膜和结膜上皮完整性的简单可行的方法,常用的染料是虎红、丽丝胺绿和荧光素钠^[15]。(1)虎红染色 可显示黏蛋白缺失或不足、细胞死亡或变性。虎红染色阳性表明变性性病变和缺乏黏蛋白覆盖的角结膜上皮细胞。但是,虎红也可以使健康上皮细胞染色,且虎红染料局部使用有光毒性和明显不适感,这些反应呈剂量依赖性,所以虎红染色现在很少用于临床。(2)丽丝胺绿染色 丽丝胺绿是一种无毒的染料,越来越多地用于眼表损伤的检查和评估。丽丝胺绿染色主要评价结膜细胞的死亡或变性。丽丝胺绿染色阳性表明角膜结膜上皮细胞的失活或变性。丽丝胺绿在健康的上皮细胞中不会染色,也不会影响细胞活性。如果在裂隙灯显微镜下用红色滤光片作为屏障滤光片,则染色效果会增强。(3)荧光素钠染色 角膜荧光素钠染色可显示细胞的缺失、细胞间连接破坏或细胞膜渗透性增加。角膜染色阳性表示角膜上皮细胞层的完整性受到破坏^[21-22]。

3.3 印迹细胞学检查

印迹细胞学检查是一种眼表上皮活检方法,可收集眼表的不同类型细胞,包括上皮细胞、杯状细胞和炎性细胞^[23]。用醋酸纤维膜从结膜提取的细胞可通过不同方法进行观察研究。印迹细胞学检查可直接反映眼表的形态学变化,也可作为鳞状化生严重程度分级。采用不同的染色方法或相关标志物的测定方法可对杯状细胞的数量和黏蛋白类型进行观察分析。目前结膜印迹细胞学检查不是评估干眼的首选检查方法,但常用于干眼的诊断和分级。

3.4 结膜和角膜激光扫描共焦显微镜或活体共焦显微镜检查

激光扫描共焦显微镜检查或活体共焦显微镜检查是有效的、非侵入性的辅助诊断工具,用于眼表疾病的活体组织学评估,可对炎性细胞密度、上皮细胞大小和密度以及眼表形态学改变进行观察。杯状细胞在活体共焦显微镜检查中呈现为较大的高反光细胞,在结膜上皮聚集分布,可用于辅助评估干眼的严重程度,并有助于干眼的鉴别诊断和预后判断^[24]。

3.5 泪膜破裂模式观察

泪膜不稳定会发生泪膜破裂,角膜荧光素染色后可在裂隙灯显微镜下进行观察。亚洲干眼协会干眼共识中指出,不同泪膜异常成分对应不同的泪膜破裂形态,可通过泪膜破裂模式的观察判断泪膜缺失的成分。黏蛋白异常的干眼患者泪膜破裂模式为点状或窝状^[21]。

3.6 黏蛋白的定量测定

目前临床上很少采用黏蛋白的定量测定法,这种检查法主要用于实验室和基础研究中。目前黏蛋白的研究主要是采用定量测定泪液中黏蛋白浓度的方法,也可通过结膜上皮细胞活检来测定结膜杯状细胞中 MUC5AC 或跨膜黏蛋白 mRNA 的表达量。

4 黏蛋白与干眼

干眼与黏蛋白异常密切相关,二者可能互为因果。干眼发病机制中,不同原因所致的泪膜渗透压升高可激活一系列炎症反应,导致眼表上皮完整性的破坏,包括杯状细胞异常、细胞凋亡等,进而导致分泌型及膜相关型黏蛋白的异常。黏蛋白的异常引起泪膜稳定性下降,进而加剧泪液渗透压的升高,形成恶性循环^[25]。

4.1 干眼导致黏蛋白异常的机制

不同类型干眼的共同特征是杯状细胞丢失,进而导致黏蛋白分泌的减少,同时结膜杯状细胞通过调节抗原分布和抗原特异性免疫反应而参与眼表免疫耐受,杯状细胞丢失可能导致眼表免疫耐受性的丧失^[26-27]。此外,研究者认为在干眼发病期间可以发生黏蛋白糖基化的变化,黏蛋白糖基化程度决定其极性,糖基化程度的改变使黏蛋白失去极性,影响黏蛋白的亲水性,降低泪膜稳定性,影响屏障功能^[6]。炎症作为干眼发病机制中的重要环节,眼表上皮组织局部炎症影响黏蛋白的分泌及功能。角膜和结膜上皮损伤时会产生多种促炎细胞因子,如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素 (interleukin, IL) 1β 、IL-6、IL-8 等。 γ 干扰素 (interferon- γ , IFN- γ) 在诱

导结膜上皮化生和减少杯状细胞数量中起关键作用^[28]。此外膜相关黏蛋白受到炎症的影响,IFN- γ 或 TNF- α 可促使培养的角膜上皮细胞膜结合型 MUC16 脱落^[29]。总之,干眼可通过多个机制导致黏蛋白异常。

4.2 干眼患者黏蛋白改变

干眼初始阶段杯状细胞减少,跨膜型黏蛋白代偿性增多。随着病情的进展,黏膜上皮细胞的结构和功能受损,导致整体黏蛋白水平下降。关于干眼患者黏蛋白检测的研究结论不尽相同,干眼严重程度不同,黏蛋白的表达量不同。一项在日本进行的横断面研究发现,长期使用电子显示屏人群中干眼病患者泪液中的 MUC5AC 浓度降低,但结膜中 MUC5AC mRNA 的表达水平与非干眼受试者无显著差异^[30]。另一项研究中发现不同类型干眼患者的 MUC5AC mRNA 和 MUC16 mRNA 表达明显低于正常人^[31]。在一项关于中重度干眼综合征的前瞻性研究中发现,患者结膜上皮细胞 MUC1、MUC2、MUC4、MUC5AC 表达量明显低于正常人^[32]。此外在对于干眼患者 MUC1 糖基化变化的观察中发现,轻度到中度患者的 MUC1 唾液酸化增加,重度患者的 MUC1 糖基化减少^[33],认为可能为轻度干眼时跨膜型黏蛋白对 MUC5AC 降低的一种代偿机制。

5 治疗

改善黏蛋白分泌的药物有 P2Y2 受体激动剂和黏蛋白分泌激动剂两类。质量分数 3% 地夸磷索钠滴眼液是一种二核苷酸衍生物,作用于眼表的 P2Y2 嘌呤受体,可以增加细胞内钙离子浓度,激活氯通道,促进结膜上皮细胞和杯状细胞分泌泪液和黏蛋白,上调膜结合型黏蛋白基因的表达,增强泪膜稳定性,加强角膜上皮屏障功能,改善干眼症状^[34]。3% 地夸磷索钠滴眼液对于合并有干眼症状的其他眼表疾病也有治疗作用,如干燥综合征、睑板腺功能障碍、白内障术后并发干眼和青光眼相关干眼等。黏蛋白分泌激动剂有质量分数 2% 瑞巴派特混悬液和质量分数 0.3% 吉法酯滴眼液,这 2 种药物是胃黏膜保护剂。瑞巴派特是喹啉酮衍生物,其滴眼液可作用于眼表黏蛋白,使 2 种黏蛋白分泌增加,此外还具有抑制炎症的作用^[35]。吉法酯可促进结膜组织分泌黏蛋白样糖蛋白^[36]。

6 展望

黏蛋白是泪膜的重要组成部分,对于维持泪膜稳定性、保持眼表湿润度具有至关重要的作用。由于技术限制,目前尚无法进行体内或体外泪膜中黏蛋白的相互作用进行观察,因此黏蛋白在眼表的具体作用机

制仍有待研究^[6]。由于黏蛋白的糖基化水平很高及特异性抗体的形成受到了限制,因此黏蛋白的定性和定量检测仍有一定困难,但临床上能够准确评估黏蛋白的水平无疑对黏蛋白缺乏型干眼的诊治具有重要意义。因此,对黏蛋白的检测方法及其功能的研究可能为干眼的精准治疗带来有价值的信息和新的视角,也是干眼发病机制研究和诊疗研究的新方向。建议眼科临床医生更多地理解眼表组织中黏蛋白的基本特征及功能,关注目前眼表黏蛋白的临床检测方法及其与干眼的关系,跟踪或参与相关研究和黏蛋白异常型干眼的精准诊疗研究,并更好地对混合型干眼、中重度干眼或免疫相关干眼进行综合治疗。

利益冲突 所有作者均声明不存在任何利益冲突

参考文献

- [1] 亚洲干眼协会中国分会,海峡两岸医药卫生交流协会眼科学专业委员会眼表与泪液病学组,中国医师协会眼科医师分会眼表与干眼学组. 中国干眼专家共识:定义和分类(2020年)[J]. 中华眼科杂志, 2020, 56(6): 418-422.
- [2] 黎颖莉,刘祖国,邓应平,等. 干眼临床诊疗的新认识及研究的新方向[J]. 中华实验眼科杂志, 2020, 38(3): 161-164.
Li YL, Liu ZG, Deng YP, et al. New understanding and trends in the diagnosis and management of dry eye [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2020, 38(3): 161-164. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2020. 03. 001.
- [3] Tsubota K, Yokoi N, Watanabe H, et al. A new perspective on dry eye classification: proposal by the asia dry eye society [J]. Eye Contact Lens, 2020, 46 Suppl 1: S2 - 2S13. DOI: 10. 1097/ICL. 0000000000000643.
- [4] Hori Y. Secreted mucins on the ocular surface [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2018, 59(14): DES151-151DES156. DOI: 10. 1167/iovs. 17-23623.
- [5] Mantelli F, Argüeso P. Functions of ocular surface mucins in health and disease [J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2008, 8(5): 477-483. DOI: 10. 1097/ACI. 0b013e32830e6b04.
- [6] Georgiev GA, Eftimov P, Yokoi N. Contribution of mucins towards the physical properties of the tear film; a modern update [J/OL]. Int J Mol Sci, 2019, 20(24): 6132. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31817367/>. DOI: 10. 3390/ijms20246132.
- [7] Portal C, Gouyer V, Gottrand F, et al. Ocular mucins in dry eye disease [J/OL]. Exp Eye Res, 2019, 186: 107724 [2020-06-23]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31325452>. DOI: 10. 1016/j. exer. 2019. 107724.
- [8] Yu DF, Chen Y, Han JM, et al. MUC19 expression in human ocular surface and lacrimal gland and its alteration in Sjögren syndrome patients [J]. Exp Eye Res, 2008, 86(2): 403-411. DOI: 10. 1016/j. exer. 2007. 11. 013.
- [9] Swamynathan SK, Wells A. Conjunctival goblet cells: Ocular surface functions, disorders that affect them, and the potential for their regeneration [J]. Ocul Surf, 2020, 18(1): 19-26. DOI: 10. 1016/j. jtos. 2019. 11. 005.
- [10] Tukler Henriksson J, Coursey TG, Corry DB, et al. IL-13 stimulates proliferation and expression of mucin and immunomodulatory genes in cultured conjunctival goblet cells [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2015, 56(8): 4186-4197. DOI: 10. 1167/iovs. 14-15496.
- [11] Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report [J]. Ocul Surf, 2017, 15(3): 438-510. DOI: 10. 1016/j. jtos. 2017. 05. 011.
- [12] Hori Y, Spurr-Michaud S, Russo CL, et al. Differential regulation of membrane-associated mucins in the human ocular surface epithelium [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2004, 45(1): 114-122. DOI: 10. 1167/iovs. 03-0903.
- [13] Jumblatt JE, Cunningham LT, Li Y, et al. Characterization of human ocular mucin secretion mediated by 15(S)-HETE [J]. Cornea, 2002, 21(8): 818-824. DOI: 10. 1097/00003226-200211000-00018.
- [14] Sharma A. Breakup and dewetting of the corneal mucus layer. An update [J]. Adv Exp Med Biol, 1998, 438: 273-280. DOI: 10. 1007/978-1-4615-5359-5_39.
- [15] Davidson HJ, Kuonen VJ. The tear film and ocular mucins [J]. Vet Ophthalmol, 2004, 7(2): 71-77. DOI: 10. 1111/j. 1463-5224. 2004. 00325. x.
- [16] Shirai K, Saika S. Ocular surface mucins and local inflammation—studies in genetically modified mouse lines [J/OL]. BMC Ophthalmol, 2015, 15 Suppl 1: 154. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26818460/>. DOI: 10. 1186/s12886-015-0137-5.
- [17] Ablamowicz AF, Nichols JJ. Ocular surface membrane-associated mucins [J]. Ocul Surf, 2016, 14(3): 331-341. DOI: 10. 1016/j. jtos. 2016. 03. 003.
- [18] Argüeso P, Guzman-Arangué A, Mantelli F, et al. Association of cell surface mucins with galectin-3 contributes to the ocular surface epithelial barrier [J]. J Biol Chem, 2009, 284(34): 23037-23045. DOI: 10. 1074/jbc. M109. 033332.
- [19] Singh PK, Hollingsworth MA. Cell surface-associated mucins in signal transduction [J]. Trends Cell Biol, 2006, 16(9): 467-476. DOI: 10. 1016/j. tcb. 2006. 07. 006.
- [20] Pflugfelder SC, Liu Z, Monroy D, et al. Detection of sialomucin complex (MUC4) in human ocular surface epithelium and tear fluid [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2000, 41(6): 1316-1326.
- [21] Pearce EI, Tomlinson A. Spatial location studies on the chemical composition of human tear ferns [J]. Ophthalmic Physiol Opt, 2000, 20(4): 306-313.
- [22] Baudouin C, Rolando M, Benitez Del Castillo JM, et al. Reconsidering the central role of mucins in dry eye and ocular surface diseases [J]. Prog Retin Eye Res, 2019, 71: 68-87. DOI: 10. 1016/j. pretyeres. 2018. 11. 007.
- [23] Bron AJ, Argüeso P, Irkeç M, et al. Clinical staining of the ocular surface: mechanisms and interpretations [J]. Prog Retin Eye Res, 2015, 44: 36-61. DOI: 10. 1016/j. pretyeres. 2014. 10. 001.
- [24] Hagan S. Biomarkers of ocular surface disease using impression cytology [J]. Biomark Med, 2017, 11(12): 1135-1147. DOI: 10. 2217/bmm-2017-0124.
- [25] Messmer EM, Mackert MJ, Zapp DM, et al. *In vivo* confocal microscopy of normal conjunctiva and conjunctivitis [J]. Cornea, 2006, 25(7): 781-788. DOI: 10. 1097/01. ico. 0000224648. 74095. 90.
- [26] Li G, Lu P, Song H, et al. Expression of mucins MUC5AC and MUC19 on the ocular surface in dry eye syndrome model of ovariectomized female rabbits [J]. Adv Clin Exp Med, 2019, 28(2): 165-169. DOI: 10. 17219/acem/78021.
- [27] Barbosa FL, Xiao Y, Bian F, et al. Goblet cells contribute to ocular surface immune tolerance—implications for dry eye disease [J/OL]. Int J Mol Sci, 2017, 18(5): 978 [2020-06-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28475124/>. DOI: 10. 3390/ijms18050978.
- [28] Floyd AM, Zhou X, Evans C, et al. Mucin deficiency causes functional and structural changes of the ocular surface [J/OL]. PLoS One, 2012, 7(12): e50704. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23272068/>. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0050704.
- [29] De Paiva CS, Villarreal AL, Corrales RM, et al. Dry eye-induced conjunctival epithelial squamous metaplasia is modulated by interferon-gamma [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2007, 48(6): 2553-2560. DOI: 10. 1167/iovs. 07-0069.
- [30] Paulsen F, Jäger K, Worlitzsch D, et al. Regulation of MUC16 by inflammatory mediators in ocular surface epithelial cell lines [J]. Ann Anat, 2008, 190(1): 59-70. DOI: 10. 1016/j. aanat. 2007. 05. 001.

- [31] Uchino Y, Uchino M, Yokoi N, et al. Alteration of tear mucin 5AC in office workers using visual display terminals: The Osaka Study [J]. JAMA Ophthalmol, 2014, 132(8): 985-992. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2014.1008.
- [32] Shimazaki-Den S, Dogru M, Higa K, et al. Symptoms, visual function, and mucin expression of eyes with tear film instability [J]. Cornea, 2013, 32(9): 1211-1218. DOI: 10.1097/ICO.0b013e318295a2a5.
- [33] Corrales RM, Narayanan S, Fernández I, et al. Ocular mucin gene expression levels as biomarkers for the diagnosis of dry eye syndrome [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52(11): 8363-8369. DOI: 10.1167/iovs.11-7655.
- [34] 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 [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2004, 45(7): 2212-2217. DOI: 10.1167/iovs.03-0988.
- [35] Byun YS, Yoo YS, Kwon JY, et al. Diqafosol promotes corneal epithelial healing via intracellular calcium-mediated ERK activation [J]. Exp Eye Res, 2016, 143: 89-97. DOI: 10.1016/j.exer.2015.10.013.
- [36] Kashima T, Itakura H, Akiyama H, et al. Rebamipide ophthalmic suspension for the treatment of dry eye syndrome: a critical appraisal [J]. Clin Ophthalmol, 2014, 8: 1003-1010. DOI: 10.2147/OPHT.S40798.

(收稿日期:2020-07-15 修回日期:2020-10-19)

(本文编辑:尹卫靖)

读者·作者·编者

本刊稿件处理流程

本刊实行以同行审稿为基础的三级审理制度(编辑初审、专家外审、编委会终审)稿件评审。编辑部在稿件审理过程中坚持客观、公平、公正的原则,郑重承诺审稿过程中尊重和保护审稿专家、作者及稿件的私密权。专家审理认为不宜刊用的稿件,编辑部将告知作者专家的审理意见,对稿件处理有不同看法的作者有权向编辑部申请复议,但请写出申请理由和意见。

稿件审理过程中作者可通过“中华医学会杂志社远程稿件管理系统”查询稿件的审理结果。作者如需要采用通知或退稿通知可与编辑部联系。编辑部发给作者修改再版的稿件,如2个月没有修回,视为作者自行撤稿。编辑部的各种通知将通过Email发出,投稿后和稿件审理期间请作者留意自己的电子信箱。作者自收到采用通知之日起,即视为双方建立合约关系,作者如撤稿必须向编辑部申诉理由并征得编辑部同意。一旦稿件进入编排阶段,作者不应提出自撤稿件,在此期间因一稿两投或强行撤稿而给本刊造成不良影响和/或经济损失者,编辑部有权给以公开曝光、通报并实施经济赔偿,作者自行承担一切责任和后果。

根据《中华人民共和国著作权法》的相关条文,本刊编辑可对待发表的来稿按照编辑规范和专业知识进行文字加工、修改和删减,修改后的稿件作者须认真校对核实,修改涉及文章的核心内容时双方应进行沟通并征得作者同意。除了编辑方面的技术加工以外,作者对已经发表论文的全部内容文责自负。稿件编辑流程中编辑退回作者修改的稿件逾期2个月不修回者,视作自行撤稿。

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。(4)对论文的诚信负责。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的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。

本刊对论文发表过程中利益冲突问题的处理和要求

本刊严格遵守《国际医学期刊编辑委员会》关于“生物医学期刊投稿的统一要求”,恪守公正、客观、科学性对待作者研究论文的原则,最大限度规避在稿件发表的各个环节中存在的潜在利益关系或冲突,尽量减少发表偏倚。作者投稿过程中应注明存在利益关系或冲突的审稿人姓名或机构,同时提供该研究获得的资助机构并提供相应的证明或文件的复印件。稿件在同行评审过程中实行三级审理制,同行评审过程至少要求在不同医疗机构的3人中进行,审稿过程中严格遵守保密原则,编辑部在综合评价多个同行评审专家的意见后确定稿件的录用与否。作者还应在文后致谢对该研究提供资助和帮助的人员并申明理由,或就该研究与文中涉及的医疗机构、生产厂家和药商之间有无利益关系进行声明。

(本刊编辑部)