

## 小分子亮氨酸重复蛋白聚糖家族在维持角膜透明性中的作用

韩涵 综述 何宇茜 张妍 审校

吉林大学第二医院眼科中心角膜屈光科, 长春 130041

通信作者: 张妍, Email: zhangy66@jlu.edu.cn

**【摘要】** 小分子亮氨酸重复蛋白聚糖(SLRPs)为角膜的重要结构成分,在角膜透明性的形成和维持方面发挥重要作用。SLRPs大量分布于角膜基质层中,主要分为I型、II型和III型。各成员之间存在补偿性和协同性作用,共同调控基质层胶原纤维的形成和装配,维持胶原纤维排列的高度有序性,奠定角膜透明性的基础。Decorin和lumican分别是I型和II型SLRPs的主要功能成分,二者基因表达改变或核心蛋白结构异常均会影响角膜基质层其他细胞外基质成分的正常含量和排列关系,导致胶原纤维的形成、装配和排列异常,造成角膜混浊。SLRPs可通过结合促纤维化细胞因子及其受体等调控角膜创伤修复和基质重塑,为治疗角膜疾病和研究角膜透明性的分子机制提供依据。本文就SLRPs家族成员生物学活性及其在角膜透明性中的作用研究进展进行综述。

**【关键词】** 小分子亮氨酸重复蛋白聚糖; 角膜混浊; 角膜基质; 胶原纤维; 角膜创伤修复

**基金项目:** 吉林省医疗卫生人才专项项目(2019SCZT057); 吉林省科技厅自然科学基金项目(20180101146JC); 吉林省财政厅青年人才培养项目(3D5197389429); 吉林省中医药科技资助项目(2019134); 吉林省科技厅国际科技合作项目(20200801016GH); 吉林大学优秀青年教师培养计划项目(419080500586、419080520252)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210222-00124

### Effects of small leucine-rich proteoglycans on corneal transparency

Han Han, He Yuxi, Zhang Yan

Department of Corneal Refraction, Eye Center, The Second Hospital of Jilin University, Changchun 130041, China

Corresponding author: Zhang Yan, Email: zhangy66@jlu.edu.cn

**【Abstract】** Small leucine-rich proteoglycans (SLRPs) are necessary structural ingredients of the cornea, which are vital for the establishment and maintenance of corneal transparency. SLRPs are mainly located in the corneal stroma and can be divided into class I, class II, and class III. The compensatory and cooperative interactions among SLRPs regulate the formation and assembly of stromal collagen fibrils, thereby maintaining the highly ordered arrangement of collagen fibrils, and establishing corneal transparency. Decorin and lumican are the main functional components of class I and class II SLRPs, respectively, and changes in their expression or abnormalities in the structure of their core proteins affect the natural content and arrangement of other stromal extracellular matrix components, ultimately resulting in abnormal fibril formation, assembly, and arrangement, causing corneal opacity. SLRPs can regulate corneal wound healing and stromal matrix remodeling via binding to fibrotic molecules and their receptors, which provides bases for corneal diseases therapy and study of molecular mechanisms of corneal transparency. The bioactivities and the role of SLRPs in corneal transparency were reviewed in this article.

**【Key words】** Small leucine-rich proteoglycans; Corneal opacity; Corneal stroma; Collagen fibril; Corneal wound healing

**Fund program:** Special Project of Medical and Health Talents of Jilin Province (2019SCZT057); Natural Science Foundation of Jilin Province (20180101146JC); Young Talent Training Project of Jilin Province (3D5197389429); Jilin Province Traditional Chinese Medicine Science and Technology Funding Project (2019134); International Science and Technology Cooperation Project of Jilin Province (20200801016GH); Excellent Young Teacher Training Program of Jilin University (419080500586, 419080520252)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210222-00124

角膜是一种无血管的透明曲面结构,提供了眼屈光系统约 70% 的屈光力。角膜包含 5 层结构,由前向后依次为上皮细胞层、前弹力层、基质层、后弹力层和内皮细胞层。其中,角膜基质层是角膜的主要结构,是角膜透明性的主要提供者,含有以 I 型胶原蛋白为主要结构成分的胶原纤维、以小分子亮氨酸重复蛋白聚糖 (small leucine-rich proteoglycans, SLRPs) 为代表的蛋白聚糖和角膜基质细胞等。SLRPs 家族主要分为 I 型 (biglycan 和 decorin)、II 型 (fibromodulin、keratocan 和 lumican) 和 III 型 (osteoglycin)。生理状态下,SLRPs 家族成员间相互作用并与胶原蛋白相互作用,共同维持合适的胶原纤维直径和纤维间距,在调控胶原纤维的形成、装配和空间上的有序排列中起重要作用<sup>[1-2]</sup>。此外,SLRPs 还可以通过结合转化生长因子  $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 等细胞因子及其受体在角膜创伤修复和基质重塑等病理过程中发挥重要作用<sup>[3]</sup>。深入理解 SLRPs 在角膜透明性维持生理病理过程中的作用对于我们探索角膜透明性下降等疾病的治疗手段具有重要意义。本文就生理病理状态下 SLRPs 维持角膜透明的分子机制和 SLRPs 家族成员间的相互作用进行综述。

## 1 SLRPs 家族成员及其生物学活性

SLRPs 均由含有亮氨酸重复序列 (leucine-rich repeats, LRRs) 的同源核心蛋白和 1~2 个通过共价键与核心蛋白连接的糖胺聚糖 (glycosaminoglycan, GAG) 侧链构成<sup>[2]</sup>。角膜基质层中的 SLRPs 主要由角膜基质细胞分泌,并依据 GAG 侧链的类型主要分为 3 类,即含有硫酸皮肤素 (dermatan sulfate, DS) 的 I 型 SLRPs、含有硫酸角质素 (keratan sulfate, KS) 的 II 型和 III 型 SLRPs。SLRPs 可通过 GAG 侧链影响细胞生长、结合水分子和生长因子,调控基质含水量以及胶原纤维的形成、装配和排列,进而维持角膜透明性<sup>[4]</sup>;同时,核心蛋白中央区的 LRRs 也可帮助 SLRPs 与胶原蛋白、生长因子及其细胞膜受体等蛋白质发生相互作用,从而促进 SLRPs 对角膜透明性的调节作用<sup>[5]</sup>。

### 1.1 I 型 SLRPs

**1.1.1 结构及分布** Decorin 和 biglycan 均属于 I 型 SLRPs,结构包含 10 个 LRRs 和 N 端特异性丝氨酸序列 (CX<sub>3</sub>CXCX<sub>6</sub>C)<sup>[6]</sup>。在角膜发育阶段,decorin 和 biglycan 在角膜基质层中均匀分布且含量均较高;在成熟角膜基质层中,biglycan 含量有所降低;而在角膜创伤修复过程中,角膜基质层中 biglycan 含量有所升高<sup>[7-9]</sup>。

**1.1.2 生物学活性** Decorin 和 biglycan 在维持角膜基质层胶原纤维的正常结构和排列等方面发挥重要作用。Decorin 缺失小鼠模型中角膜胶原纤维直径增大、排列紊乱,角膜透明性明显下降<sup>[10-11]</sup>。此外,decorin 可通过降低血小板内皮细胞黏附分子 (platelet endothelial cell adhesion molecule, Pecam)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 等促血管生成因子的表达,抑制角膜新生血管,提高角膜透明度<sup>[12]</sup>。Biglycan 与 decorin 存在补偿性作用。在 decorin 缺失模型小鼠发育阶段,角膜基质层中 biglycan 的表达将会上升,可部分缓解因 decorin 缺失而产生的不良效应;而在 biglycan 缺失模型小鼠

发育阶段,角膜基质层 decorin 的表达量并未代偿性升高,故推测 decorin 是胶原纤维形成的主要调节分子,而 biglycan 是补偿性调节分子<sup>[10]</sup>。因此,当 decorin 缺失时,biglycan 表达代偿性升高;而当 decorin 和 biglycan 均缺失时,会产生基质层胶原纤维直径增大且形态不规则、基质层后部纤维直径增大和形态较前部更不规则等影响,胶原纤维堆积和基质层的有序结构受到破坏,影响角膜透明性的维持<sup>[13]</sup>。在 decorin 缺失模型小鼠的成体阶段,角膜透明性并未显著下降,但会出现皮肤脆性增加、肌腱无力和气道阻力降低等症状<sup>[14]</sup>;而在 biglycan 水平较低的成年患者骨骼中,成骨细胞数量和活性均下降,易引起骨质疏松症等骨骼疾病,严重影响患者的生存质量,但这些患者的角膜并未出现异常<sup>[6]</sup>。

### 1.2 II 型 SLRPs

**1.2.1 结构及分布** Lumican、keratocan 和 fibromodulin 均属于 II 型 SLRPs,结构包含 10 个 LRRs 和 N 端特异性丝氨酸序列 (CX<sub>3</sub>CXCX<sub>6</sub>C)<sup>[6]</sup>。胚胎发育阶段及刚出生时,lumican 和 keratocan 在角膜基质层中分布均匀,fibromodulin 主要分布在角膜表面和基质层后部<sup>[15-16]</sup>;成熟角膜中,lumican 的表达被限制在角膜基质层后部,而 keratocan 仍均匀分布于角膜基质层,fibromodulin 在基质层中的表达减少,定位于角膜缘<sup>[17]</sup>。

**1.2.2 生物学活性** Lumican 在维持角膜透明等方面发挥重要作用。Chakravarti 等<sup>[18]</sup>对 lumican 缺失模型小鼠的角膜进行研究,发现模型小鼠出生后透明角膜逐渐变混浊。Lumican 缺失引起的胶原纤维直径增大、排列紊乱等不良效应主要局限在基质层后部,这与角膜发育成熟过程中 lumican 由均匀分布在角膜基质层中逐渐变为仅分布在基质层后部相一致<sup>[19]</sup>。进一步对 lumican 缺失模型小鼠的角膜进行研究发现,lumican 可通过改变自身表达模式使其仅在基质层后部表达,从而把 lumican 缺失引起的小鼠角膜混浊限制于基质层后部;同时,通过移植人脐带间充质干细胞至 lumican 缺失模型小鼠角膜基质层后,角膜基质层 lumican 表达增加,基质层胶原纤维直径变小、形态变规则,胶原纤维有序排列,角膜透明度有所恢复<sup>[4,20]</sup>。此外,发育成熟过程中 lumican 的 GAG 侧链在酶催化下发生硫酸化,以促进角膜透明性的形成<sup>[21]</sup>。

在发育和成体阶段,keratocan 缺失可引起角膜基质层变薄、基质胶原纤维直径轻度增大,可能与扁平角膜的发生有关,但其未对角膜透明性造成明显影响<sup>[22]</sup>。此外,在成年小鼠角膜中,keratocan 仅在角膜基质细胞中表达,因此 keratocan 可以作为角膜基质细胞的标志物,用于角膜基质的组织特异性启动子等遗传靶点的操控<sup>[23-24]</sup>。Fibromodulin 与 lumican 有 50% 氨基酸序列相同,可与 lumican 竞争结合 I 型胶原蛋白的结合位点,促进胶原纤维的成熟<sup>[25]</sup>。Fibromodulin 缺失可能会影响角膜整合,但未对角膜透明性造成明显影响<sup>[13]</sup>。

Lumican 与 SLRPs 其他家族成员间存在多种相互作用。Lumican 与 decorin 以及 biglycan 间均存在协同作用,共同调节角膜胶原纤维结构和空间排列<sup>[26]</sup>。Lumican 与 fibromodulin 间也存在补偿作用。在 fibromodulin 缺失模型小鼠角膜中 lumican 含量代偿性升高<sup>[25]</sup>;同时,lumican 和 fibromodulin 均缺失的模

型小鼠角膜基质胶原纤维缺陷较仅 lumican 缺失模型小鼠更严重,推测二者还存在协同作用<sup>[27]</sup>。人突变 lumican 转基因模型小鼠角膜中 biglycan、decorin 和 keratocan 表达均下降,与圆锥角膜患者角膜中 SLRPs 的表达改变相类似,提示 lumican 基因突变可能与圆锥角膜相关<sup>[28-29]</sup>。

### 1.3 III 型 SLRPs

Osteoglycin 属于 III 型 SLRPs,主要定位于角膜上皮细胞、上皮基质膜和基质层的角膜基质细胞中,其结构包含 6 个 LRRs 和 N 端特异性丝氨酸序列(CX<sub>2</sub>CXCX<sub>2</sub>C)<sup>[6]</sup>。在 osteoglycin 缺失小鼠的角膜发育阶段,角膜结构并不会出现明显改变,角膜透明性也未受到明显影响<sup>[30]</sup>。Osteoglycin 在角膜中的作用较小,但其在血管的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)中发挥重要作用。Wang 等<sup>[31]</sup>研究发现大鼠主动脉平滑肌细胞敲除 osteoglycin 基因后,通过 VEGF 和 VEGF 受体 2(VEGF receptor 2, VEGFR2)促进细胞的增生和迁移。

## 2 SLRPs 家族调控角膜胶原纤维正常排列

### 2.1 SLRPs 调节角膜胶原纤维间的横向排列

SLRPs 在调节角膜胶原纤维间的横向排列中发挥重要作用。缺乏 SLRPs,尤其是 decorin 和 lumican,将引起胶原纤维直径增大、形态不规则,最终导致角膜透明度降低、混浊等症状<sup>[4,32]</sup>。角膜胶原纤维横向排列可分为六边形网格和无定形网格,对于 SLRPs 如何调节胶原纤维横向排列的分子机制仍存在争议。

**2.1.1 SLRPs 调控六边形网格形成** Sawada 等<sup>[33]</sup>根据 ECM 中胶原纤维通过蛋白聚糖链与相邻 6 条胶原纤维相连等观察结果,提出定长的蛋白聚糖链可以驱动胶原纤维形成稳定六边形网格的机制。具体而言,胶原纤维表面存在的疏水力和静电力可以驱动相邻且平行的胶原纤维聚集形成更粗的纤维,而 SLRPs 的核心蛋白可以屏蔽这 2 种力,从而抑制相邻且平行的胶原纤维聚集形成化学键并形成更粗的纤维,防止角膜混浊。

**2.1.2 SLRPs 调控无定形网格形成** 根据吉布斯-唐南效应,SLRPs 的 GAG 侧链带负电荷,可吸引带正电荷的离子,使胶原纤维间的离子浓度增加,从而通过渗透作用吸引水分子进入胶原纤维间,胶原纤维间过多的水分子会形成压力,构成胶原纤维间的排斥力;与此同时,连接 2 个或多个胶原纤维的 GAG 侧链受热驱动而不能形成完全伸展的构象,导致侧链的末端紧密附着于胶原纤维上,从而提供胶原纤维间的吸引力;这 2 种相反的力最终会达到平衡,形成无定形网格,保证胶原纤维间的有序排列<sup>[34-36]</sup>。相邻胶原纤维间通过蛋白聚糖的结合是被不断打破和重建的,该特性使角膜在结构上富于流动性,便于营养物质和代谢废物在角膜中的运输,并有利于角膜消除由外伤引起的弹性变形。

### 2.2 SLRPs 调节胶原纤维间的纵向排列

胶原蛋白组装形成胶原纤维前先与 SLRPs 形成复合物,复合物组装形成两端呈锥形的胶原纤维,胶原纤维表面覆盖的 SLRPs 可抑制相邻纤维间的侧向聚合;由于表面覆盖 SLRPs 的数量随着胶原纤维直径的减小而减少,导致纤维尖端的 SLRPs

数量较少,甚至没有,因此胶原纤维易发生端对端融合,促进纤维的纵向生长<sup>[37-38]</sup>。此外,随着基质中 SLRPs 的 GAG 侧链电荷密度增加,端对端融合的概率也会增加,这对形成有序的胶原纤维间环境起诱导作用,促进纤维的延长<sup>[4]</sup>。

## 3 SLRPs 家族在角膜创伤修复中的作用机制

角膜创伤修复是一系列动态级联反应过程。首先,受损区的角膜基质细胞迅速凋亡,部分基质细胞坏死。然后,临近受损区的基质细胞增生、迁移,进而转分化为成纤维细胞和肌成纤维细胞<sup>[3]</sup>。角膜创伤修复是由多种细胞及细胞因子在时间、空间上高度协调完成的,其中 SLRPs 在这一过程中发挥重要作用<sup>[19]</sup>。

TGF- $\beta$  是一种促纤维化细胞因子,生理状态下,仅存在于角膜上皮;角膜损伤后 TGF- $\beta$  被释放到基质层,也可由肌成纤维细胞合成并分泌,加速炎症反应,促进创伤修复,但后期的过度表达可导致 ECM 合成及降解失衡,引起角膜纤维化<sup>[39-40]</sup>。相关研究表明,小鼠角膜损伤后对混浊有着更强的抵抗能力,这是因为角膜基质层中 decorin 的表达具有种属差异,相较于兔和人,小鼠角膜中 decorin 表达量更高,可以充分结合并中和 TGF- $\beta$ <sup>[41]</sup>。通过基因疗法或将 decorin 包埋入凝胶同样可促进角膜创伤小鼠或兔模型的无瘢痕修复<sup>[42-43]</sup>。此外,decorin 还可作为基质层成纤维细胞细胞膜上表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)的配体,与其形成复合物并通过细胞膜穴样内陷介导的内吞作用降解 EGFR,以抑制 EGFR 信号通路和成纤维细胞的迁移,从而调节角膜的创伤修复<sup>[44]</sup>。

Lumican 也在角膜创伤修复中发挥重要作用。Lumican 是目前唯一已知的在角膜创伤修复中由角膜上皮细胞表达的 SLRPs。Lumican 缺失模型小鼠角膜伤口愈合变慢,而重组 lumican 在整合素  $\beta$ 1、局部黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)和细胞外调节蛋白激酶 1/2(extracellular regulated protein kinases 1/2, ERK1/2)的介导下,促进角膜上皮细胞迁移,加速伤口愈合<sup>[45]</sup>。同时,在创伤修复过程中,lumican 被多种基质金属蛋白酶切割产生 C 端活性产物,该活性产物通过结合 TGF- $\beta$  受体 1 促进角膜上皮细胞的增生和迁移<sup>[46-47]</sup>。此外,在角膜基质层中,lumican 可通过激活 Fas/Fas 配体系统增强基质细胞凋亡,以调控角膜创伤修复过程<sup>[48]</sup>。

## 4 SLRPs 家族在角膜基质重塑中的作用机制

角膜基质创伤修复过程中基质细胞的死亡、促纤维化细胞因子和炎症因子的释放、中性粒细胞等的招募和 ECM 降解酶的产生等事件共同导致基质重塑<sup>[49-50]</sup>。在角膜基质重塑的发生中,SLRPs 可通过调节基质细胞转变为成纤维细胞和肌成纤维细胞的过程发挥调控作用<sup>[51]</sup>。

在角膜基质细胞转分化为成纤维细胞和肌成纤维细胞的过程中,会丧失 keratocan 和 lumican 等的分泌功能,且肌成纤维细胞会大量产生含有 biglycan、排列紊乱、过度压缩的异常基质,这些异常基质沉积在角膜基质层中,导致基质重塑<sup>[52-53]</sup>。

由于 decorin 还可通过与 TGF- $\beta$  形成复合体或竞争性结合 TGF- $\beta$  受体,以降低 TGF- $\beta$  的生物利用率,从而抑制瘢痕形成和减轻角膜混浊,因此基因转染过表达 decorin 可抑制 TGF- $\beta$  诱导的基质细胞转分化和基质重塑<sup>[54-55]</sup>。

## 5 小结与展望

SLRPs 作为角膜的重要组成部分,在维持角膜胶原纤维的正常排列、创伤修复和基质重塑等过程中发挥重要调节作用。SLRPs 家族成员间存在补偿作用和协同作用,但是 SLRPs 家族成员间的相互作用和 SLRPs 调节胶原纤维横向、纵向排列的分子机制仍有待进一步研究。SLRPs 与角膜创伤修复和基质重塑等多种病理过程相关,通过研究以 decorin 和 lumican 为代表的 SLRPs 与表皮细胞生长因子、TGF- $\beta$  等细胞因子及其受体的相互作用、下游信号通路对于深入认识角膜相关疾病具有重要意义,为相关临床治疗提供理论依据。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] 玄猛,张妍,王淑荣.角膜基质蛋白研究进展[J].中华实验眼科杂志,2015,33(11):1043-1047. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.11.017.
- [2] Xuan M, Zhang Y, Wang SR. Recent advances in corneal stroma protein studies[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2015, 33(11): 1043-1047. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.11.017.
- [3] Massoudi D, Maleceze F, Galiacy SD. Collagens and proteoglycans of the cornea: importance in transparency and visual disorders[J]. Cell Tissue Res, 2016, 363(2): 337-349. DOI: 10.1007/s00441-015-2233-5.
- [4] Kamil S, Mohan RR. Corneal stromal wound healing: major regulators and therapeutic targets[J]. Ocul Surf, 2021, 19: 290-306. DOI: 10.1016/j.jtos.2020.10.006.
- [5] Espana EM, Birk DE. Composition, structure and function of the corneal stroma[J/OL]. Exp Eye Res, 2020, 198: 108137 [2021-03-01]. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32663498. DOI: 10.1016/j.exer.2020.108137.
- [6] Iozzo RV, Schaefer L. Proteoglycan form and function: a comprehensive nomenclature of proteoglycans[J]. Matrix Biol, 2015, 42: 11-55. DOI: 10.1016/j.matbio.2015.02.003.
- [7] Ameye L, Young MF. Mice deficient in small leucine-rich proteoglycans: novel *in vivo* models for osteoporosis, osteoarthritis, Ehlers-Danlos syndrome, muscular dystrophy, and corneal diseases[J]. Glycobiology, 2002, 12(9): 107R-116R. DOI: 10.1093/glycob/cwf065.
- [8] Lorenzo-Martín E, Gallego-Muñoz P, Mar S, et al. Dynamic changes of the extracellular matrix during corneal wound healing[J/OL]. Exp Eye Res, 2019, 186: 107704 [2021-03-16]. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31228462. DOI: 10.1016/j.exer.2019.107704.
- [9] Mohan RR, Tovey JC, Gupta R, et al. Decorin biology, expression, function and therapy in the cornea[J]. Curr Mol Med, 2011, 11(2): 110-128. DOI: 10.2174/156652411794859241.
- [10] Basu S, Hertsberg AJ, Funderburgh ML, et al. Human limbal biopsy-derived stromal stem cells prevent corneal scarring[J/OL]. Sci Transl Med, 2014, 6(266): 266ra172 [2021-03-16]. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25504883. DOI: 10.1126/scitranslmed.3009644.
- [11] Zhang G, Chen S, Goldoni S, et al. Genetic evidence for the coordinated regulation of collagen fibrillogenesis in the cornea by decorin and biglycan[J]. J Biol Chem, 2009, 284(13): 8888-8897. DOI: 10.1074/jbc.M806590200.
- [12] Gupta S, Buyank F, Sinha NR, et al. Decorin regulates collagen fibrillogenesis during corneal wound healing in mouse *in vivo* [J/OL]. Exp Eye Res, 2022: 108933 [2022-01-25]. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35031282. DOI: 10.1016/j.exer.2022.108933.
- [13] Balne PK, Gupta S, Zhang J, et al. The functional role of decorin in corneal neovascularization *in vivo* [J/OL]. Exp Eye Res, 2021, 207: 108610 [2022-01-25]. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33940009. DOI: 10.1016/j.exer.2021.108610.
- [14] Chen S, Mienaltowski MJ, Birk DE. Regulation of corneal stroma extracellular matrix assembly [J]. Exp Eye Res, 2015, 133: 69-80. DOI: 10.1016/j.exer.2014.08.001.
- [15] Danielson KG, Baribault H, Holmes DF, et al. Targeted disruption of decorin leads to abnormal collagen fibril morphology and skin fragility [J]. J Cell Biol, 1997, 136(3): 729-743. DOI: 10.1083/jcb.136.3.729.
- [16] Chen S, Birk DE. The regulatory roles of small leucine-rich proteoglycans in extracellular matrix assembly [J]. FEBS J, 2013, 280(10): 2120-2137. DOI: 10.1111/febs.12136.
- [17] 来凌波,张丰菊. Lumican 对角膜 SLRPs 家族成员及角膜透明性的影响[J]. 大连医科大学学报, 2017, 39(3): 281-285. DOI: 10.11724/jdmu.2017.03.16.
- [18] Lai LB, Zhang FJ. Effect of lumican expression on the SLRPs family and corneal transparency [J]. J Dalian Med Univ, 2017, 39(3): 281-285. DOI: 10.11724/jdmu.2017.03.16.
- [19] Chen S, Oldberg A, Chakravarti S, et al. Fibromodulin regulates collagen fibrillogenesis during peripheral corneal development [J]. Dev Dyn, 2010, 239(3): 844-854. DOI: 10.1002/dvdy.22216.
- [20] Chakravarti S, Zhang G, Chervoneva I, et al. Collagen fibril assembly during postnatal development and dysfunctional regulation in the lumican-deficient murine cornea [J]. Dev Dyn, 2006, 235(9): 2493-2506. DOI: 10.1002/dvdy.20868.
- [21] Puri S, Coulson-Thomas YM, Gesteira TF, et al. Distribution and function of glycosaminoglycans and proteoglycans in the development, homeostasis and pathology of the ocular surface [J/OL]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 731 [2021-04-26]. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32903857. DOI: 10.3389/fcell.2020.00731.
- [22] Kao WW, Coulson-Thomas VJ. Cell therapy of corneal diseases [J]. Cornea, 2016, 35 Suppl 1 (Suppl 1): S9-S19. DOI: 10.1097/ICO.0000000000001010.
- [23] Dunlavy JR, Beales MP, Berryhill BL, et al. Expression of the keratan sulfate proteoglycans lumican, keratocan and osteoglycin/mimcan during chick corneal development [J]. Exp Eye Res, 2000, 70(3): 349-362. DOI: 10.1006/exer.1999.0789.
- [24] Huang C, Long X, Peng C, et al. Novel variants in the *KERA* gene cause autosomal recessive cornea plana in a Chinese family: a case report [J]. Mol Med Rep, 2019, 19(6): 4711-4718. DOI: 10.3892/mmr.2019.10153.
- [25] Zhang Y, Kao WW, Hayashi Y, et al. Generation and characterization of a novel mouse line, keratocan-rTA (KeraRT), for corneal stroma and tendon research [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2017, 58(11): 4800-4808. DOI: 10.1167/iovs.17-22661.
- [26] Liu CY, Shiraishi A, Kao CW, et al. The cloning of mouse keratocan cDNA and genomic DNA and the characterization of its expression during eye development [J]. J Biol Chem, 1998, 273(35): 22584-22588. DOI: 10.1074/jbc.273.35.22584.
- [27] Kalamajski S, Oldberg A. Homologous sequence in lumican and fibromodulin leucine-rich repeat 5-7 competes for collagen binding [J]. J Biol Chem, 2009, 284(1): 534-539. DOI: 10.1074/jbc.M805721200.
- [28] Chen S, Young MF, Chakravarti S, et al. Interclass small leucine-rich repeat proteoglycan interactions regulate collagen fibrillogenesis and corneal stromal assembly [J]. Matrix Biol, 2014, 35: 103-111. DOI: 10.1016/j.matbio.2014.01.004.
- [29] Frikeche J, Maiti G, Chakravarti S. Small leucine-rich repeat

- proteoglycans in corneal inflammation and wound healing[J]. *Exp Eye Res*, 2016, 151: 142-149.
- [28] 来凌波, 宋彦铮, 张丰菊. 人突变 Lumican 转基因小鼠角膜组织中  
小分子亮氨酸蛋白聚糖成员表达改变的研究[J]. *中华眼科杂志*,  
2018, 54(12): 911-917. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0412-4081.  
2018. 12. 008.
- Lai LB, Song YZ, Zhang FJ. Differential expression of small leucine-rich  
proteoglycans gene in Lumican transgenic mouse cornea [J]. *Chin J*  
*Ophthalmol*, 2018, 54(12): 911-917. DOI: 10. 3760/cma. j. issn.  
0412-4081. 2018. 12. 008.
- [29] Alkanaani A, Barsotti R, Kirat O, et al. Collagen fibrils and  
proteoglycans of peripheral and central stroma of the keratoconus  
cornea-ultrastructure and 3D transmission electron tomography[J/OL].  
*Sci Rep*, 2019, 9(1): 19963 [2022-01-25]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31882786>. DOI: 10. 1038/s41598-019-56529-1.
- [30] Tasheva ES, Koester A, Paulsen AQ, et al. Mimetic/osteo-glycin-  
deficient mice have collagen fibril abnormalities[J]. *Mol Vis*, 2002, 8:  
407-415.
- [31] Wang Z, Zhuang X, Chen B, et al. Osteoglycin knockdown promotes  
vascular smooth muscle cell proliferation and migration in aortic  
dissection via the VEGF/VEGFR2 axis[J/OL]. *Mol Med Rep*, 2021,  
23(2020-11-19) [2021-05-01]. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11703>. [published online ahead of print].
- [32] Hassell JR, Birk DE. The molecular basis of corneal transparency[J].  
*Exp Eye Res*, 2010, 91(3): 326-335. DOI: 10. 1016/j. exer. 2010.  
06. 021.
- [33] Sawada H, Furthmayr H, Konomi H, et al. Immunoelectronmicroscopic  
localization of extracellular matrix components produced by bovine  
corneal endothelial cells *in vitro* [J]. *Exp Cell Res*, 1987, 171(1):  
94-109. DOI: 10. 1016/0014-4827(87)90254-0.
- [34] Young RD, Knupp C, Koudouna E, et al. Cell-independent matrix  
configuration in early corneal development [J/OL]. *Exp Eye Res*,  
2019, 187: 107772 [2021-05-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31445001>. DOI: 10. 1016/j. exer. 2019. 107772.
- [35] Meek KM, Knupp C. Corneal structure and transparency[J]. *Prog Retin*  
*Eye Res*, 2015, 49: 1-16. DOI: 10. 1016/j. preteyeres. 2015. 07. 001.
- [36] Lewis PN, Pinali C, Young RD, et al. Structural interactions between  
collagen and proteoglycans are elucidated by three-dimensional electron  
tomography of bovine cornea [J]. *Structure*, 2010, 18(2): 239-245.  
DOI: 10. 1016/j. str. 2009. 11. 013.
- [37] Graham HK, Holmes DF, Watson RB, et al. Identification of collagen  
fibril fusion during vertebrate tendon morphogenesis. The process relies  
on unipolar fibrils and is regulated by collagen-proteoglycan interaction  
[J]. *J Mol Biol*, 2000, 295(4): 891-902. DOI: 10. 1006/jmbi. 1999.  
3384.
- [38] Kadler KE, Holmes DF, Graham H, et al. Tip-mediated fusion involving  
unipolar collagen fibrils accounts for rapid fibril elongation, the  
occurrence of fibrillar branched networks in skin and the paucity of  
collagen fibril ends in vertebrates [J]. *Matrix Biol*, 2000, 19(4):  
359-365. DOI: 10. 1016/s0945-053x(00)00082-2.
- [39] 张露, 李霞. TGF- $\beta$  在角膜损伤修复中的时间和空间分布[J]. *眼科*  
*新进展*, 2017, 37(2): 184-188. DOI: 10. 13389/j. cnki. rao. 2017.  
0048.
- Zhang L, Li X. Temporal and spatial distribution of TGF- $\beta$  in corneal  
wound healing [J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2017, 37(2): 184-188.  
DOI: 10. 13389/j. cnki. rao. 2017. 0048.
- [40] 罗世男, 李霞. 转化生长因子- $\beta$  促角膜基质瘢痕形成的分子机制  
[J]. *中华实验眼科杂志*, 2015, 33(5): 466-469. DOI: 10. 3760/  
cma. j. issn. 2095-0160. 2015. 05. 016.
- Luo SN, Li X. Molecular mechanism of transforming growth factor- $\beta$  on  
promoting corneal stroma scarring [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2015,  
33(5): 466-469. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2015. 05.  
016.
- [41] Torricelli AA, Santhanam A, Wu J, et al. The corneal fibrosis response  
to epithelial-stromal injury [J]. *Exp Eye Res*, 2016, 142: 110-118.  
DOI: 10. 1016/j. exer. 2014. 09. 012.
- [42] Hill LJ, Moakes R, Vareechon C, et al. Sustained release of decorin to  
the surface of the eye enables scarless corneal regeneration [J/OL].  
*NPJ Regen Med*, 2018, 3: 23 [2021-05-26]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30588331>. DOI: 10. 1038/s41536-018-0061-4.
- [43] Mohan RR, Tandon A, Sharma A, et al. Significant inhibition of corneal  
scarring *in vivo* with tissue-selective, targeted AAV5 decorin gene  
therapy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(7): 4833-4841.  
DOI: 10. 1167/iov. 11-7357.
- [44] Mohan RR, Tripathi R, Sharma A, et al. Decorin antagonizes corneal  
fibroblast migration via caveolae-mediated endocytosis of epidermal  
growth factor receptor [J]. *Exp Eye Res*, 2019, 180: 200-207. DOI:  
10. 1016/j. exer. 2019. 01. 001.
- [45] Gesteira TF, Coulson-Thomas VJ, Yuan Y, et al. Lumican peptides;  
rational design targeting ALK5/TGFBR1 [J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7:  
42057 [2021-06-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28181591>. DOI: 10. 1038/srep42057.
- [46] Yamanaka O, Yuan Y, Coulson-Thomas VJ, et al. Lumican binds ALK5  
to promote epithelium wound healing [J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(12):  
e82730 [2021-06-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24367547>. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0082730.
- [47] Gesteira TF, Sun M, Coulson-Thomas YM, et al. Hyaluronan rich  
microenvironment in the limbal stem cell niche regulates limbal stem  
cell differentiation [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58(11):  
4407-4421. DOI: 10. 1167/iov. 17-22326.
- [48] Vij N, Roberts L, Joyce S, et al. Lumican suppresses cell proliferation  
and aids Fas-Fas ligand mediated apoptosis; implications in the cornea  
[J]. *Exp Eye Res*, 2004, 78(5): 957-971. DOI: 10. 1016/j. exer.  
2003. 12. 006.
- [49] Torricelli AA, Wilson SE. Cellular and extracellular matrix modulation  
of corneal stromal opacity [J]. *Exp Eye Res*, 2014, 129: 151-160.  
DOI: 10. 1016/j. exer. 2014. 09. 013.
- [50] 袁检宝, 李霞. 角膜损伤修复与基质重塑的研究进展 [J]. *中华实验*  
*眼科杂志*, 2018, 36(4): 317-320. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-  
0160. 2018. 04. 018.
- Yuan JB, Li X. Advances in corneal wound healing and stroma  
remodeling [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2018, 36(4): 317-320. DOI:  
10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2018. 04. 018.
- [51] Zieske JD. Extracellular matrix and wound healing [J]. *Curr Opin*  
*Ophthalmol*, 2001, 12(4): 237-241. DOI: 10. 1097/00055735-20010  
8000-00001.
- [52] Yam G, Riau AK, Funderburgh ML, et al. Keratocyte biology [J/OL].  
*Exp Eye Res*, 2020, 196: 108062 [2021-06-18]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32442558>. DOI: 10. 1016/j. exer. 2020. 108062.
- [53] Rocher M, Robert PY, Desmoulière A. The myofibroblast, biological  
activities and roles in eye repair and fibrosis. A focus on healing  
mechanisms in avascular cornea [J]. *Eye (Lond)*, 2020, 34(2):  
232-240. DOI: 10. 1038/s41433-019-0684-8.
- [54] Zhang W, Ge Y, Cheng Q, et al. Decorin is a pivotal effector in the  
extracellular matrix and tumour microenvironment [J]. *Oncotarget*,  
2018, 9(4): 5480-5491. DOI: 10. 18632/oncotarget. 23869.
- [55] Tandon A, Tovey JC, Sharma A, et al. Role of transforming growth factor  
Beta in corneal function, biology and pathology [J]. *Curr Mol Med*,  
2010, 10(6): 565-578. DOI: 10. 2174/1566524011009060565.

(收稿日期: 2021-08-18 修回日期: 2022-01-27)

(本文编辑: 张宇)