

角膜基质蛋白研究进展

玄猛 综述 张妍 王淑荣 审校

【摘要】 蛋白质是角膜基质的主要组成成分,由角膜上皮细胞、基质细胞、内皮细胞分泌到细胞外基质。SDS-聚丙烯酰胺凝胶分离技术和光谱测定技术已确定了在蛋白质序列数据库中标注的 1 679 种角膜基质蛋白质。基质蛋白在角膜的病理生理过程中具有重要的作用,对其功能的研究有助于揭示多种眼科疾病的发病机制,并为相关病变的防治提供新的思路。从基质蛋白的表现形式上看,其构成了角膜基质的凝胶样成分和纤维网架样结构,凝胶样基质包括蛋白聚糖、酶类、血清蛋白和结合蛋白,纤维网架包括胶原、弹性蛋白、角蛋白、波形蛋白以及起黏着作用的纤维连接蛋白和层黏连蛋白。本文就基质蛋白在组成和功能上的研究进展进行综述。

【关键词】 角膜; 基质; 蛋白聚糖; 糖蛋白; 胶原

Recent advances in corneal stroma protein studies Xuan Meng, Zhang Yan, Wang Shurong. Department of Ophthalmology, Norman Bethune Health Science of Jilin University, Changchun 130021, China
Corresponding author: Zhang Yan, Email: zhangy66@jlu.edu.cn

【Abstract】 Cornea stroma mostly consists of proteins in extracellular matrix secreted by corneal epithelial cells, stroma and endothelial cells. A total of 1 679 unique Swiss-Prot annotated proteins are identified by LC-MS/MS analyses in human corneal stroma based on SDS-PAGE separation followed by in-gel trypsin digestion. As the principal component of corneal stroma, corneal stroma proteins play an important role in the physiological and pathological activities of eye. Studies towards their functions are helpful for revealing the pathogenesis of eye diseases and providing new ideas of prevention and therapy. Mainly through their manifestations, proteins in corneal stroma play a key role in forming gel-like organic material and network like structure of filaments. The gel-like organic material is composed of proteoglycan, enzymes, haemocyanin and binding proteins, while the network of filaments are constituted by collagen, elastin, keratin, vimentin as well as interconnected filaments made from fibronectin and laminin. The categories and functions of corneal stroma proteins were summarized.

【Key words】 Cornea; Stroma; Proteoglycan; Glucoprotein; Collagen

角膜是眼的生理结构中屈光力最强的介质^[1],由 5 层组织构成。角膜基质层是一层透明柔软的屈光组织,其厚度的改变可影响眼的屈光状态,是准分子激光微创角膜屈光手术的操作层。目前许多研究围绕角膜基质蛋白组展开,如研究定位于基质层内疾病的分子机制^[2],制作低免疫性的角膜蛋白网络支架^[3],探讨角膜营养障碍的病理机制,分析基质成分变异与角膜感染的急性炎症反应的关系^[4],寻找构建人工角膜基质的合适材料和方法^[5-7],探究细胞外基质和细胞的联系^[8]等。然而,角膜基质层组成的复杂性、分子结构的高度组织性、生物力学的稳固性和透光性为这些研究带来了许多挑战^[9]。因此,探讨角膜基质最主要的成分——基质蛋白及其功能十分必要。

从结构表现形式上看,基质蛋白构成了角膜基质的凝胶样和纤维网架样结构。凝胶样基质包括蛋白聚糖、酶类、血清蛋白、结合蛋白,纤维网架包括胶原、弹性蛋白以及起黏着作用的纤维连接蛋白(fibronectin, FN)和层黏连蛋白(laminin, LN),本文对其分别进行阐述。

1 凝胶样成分

角膜基质的凝胶样成分起到了连接网架结构、调节基质稳定性和透光性的作用,由蛋白聚糖、酶类、血清蛋白、结合蛋白组成。

1.1 蛋白聚糖

蛋白聚糖是由氨基聚糖和核心蛋白共价结合形成的高相对分子质量复合物。角膜基质的蛋白聚糖^[10]属亮氨酸富集蛋白家族(small leucine-rich proteoglycan, SLRP),包括 I 型蛋白聚糖(核心蛋白聚糖、双糖链蛋白聚糖)和 II 型蛋白聚糖(基膜聚糖、角膜基质特异性蛋白、纤调蛋白^[11]、mimcan 和

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.11.017

基金项目:吉林省科技厅国际合作项目(20130413025GH);吉林省卫生厅青年基金项目(2013Q005)

作者单位:130021 长春,吉林大学白求恩医学部(玄猛、王淑荣);130041 长春,吉林大学第二医院眼科(张妍)

通信作者:张妍,Email:zhangy66@jlu.edu.cn

Prolargin)^[12]。

1.1.1 核心蛋白聚糖 核心蛋白聚糖为含有 1 个核心蛋白和 1 个单链氨基多糖的蛋白多糖^[13],含糖链和去掉糖链后的核心蛋白均具有同样的生物学活性。核心蛋白聚糖在角膜基质和其他许多组织中均有重要的功能,它还参与某些疾病的发病和治疗。核心蛋白聚糖和不同的生长因子相互作用共同完成并调控胶原原纤维的生成、细胞外基质的编译和细胞周期的进行,这些生长因子包括上皮生长因子、转化生长因子-β (transforming growth factor-β, TGF-β) 等^[14]。核心蛋白多糖与角膜基质营养不良的发病有关。研究表明,核心蛋白多糖基因移码突变使其 C 端缺失一段 33 个氨基酸构成的序列而发生结构改变,进而影响基质的组装过程,是常染色体显性遗传先天性角膜基质营养不良的诱因^[15-17],其在基质片层结构间的累积是该疾病中角膜混浊的原因^[18]。在治疗领域,腺病毒介导的核心蛋白多糖靶基因治疗可有效地抑制活体角膜新生血管^[19]和角膜纤维化^[20]的形成。

1.1.2 基膜聚糖 基膜聚糖是硫酸角质素蛋白多糖,它可以调节角膜基质的组装,促进角膜上皮伤口的修复^[21]。基膜聚糖的异常减少会引起胶原分泌的异常增多和核心蛋白多糖、双链蛋白聚糖、角膜特异性蛋白分泌的减少^[22]。

1.1.3 Mimecan Mimecan 是硫酸角质素蛋白多糖^[23],有骨甘氨酸、硫酸角质素糖蛋白和 mimecan 3 种亚型,在人类的多种组织中表达,具有重要的生理病理功能。Mimecan 在胶原纤维的生成、细胞生长、分化和迁移过程中发挥着重要作用,与纤维化疾病关系密切。此外,mimecan 在结直肠肿瘤、垂体瘤和肝癌等恶性肿瘤中的表达与正常组织不同,提示其可能与这些肿瘤的发病有关^[24]。除了上述 3 种蛋白质外,蛋白聚糖中的双链蛋白聚糖有调节胶原原纤维和基质组装的功能^[25]。特异性存在于角膜内的角膜基质特异性蛋白亦可参与基质的组装过程,有利于维持角膜的形状和透光性,维持正常的视觉功能^[26]。

总之,角膜基质蛋白聚糖已被证明与细胞外基质的构成、细胞行为的调节以及某些角膜疾病的发病有关^[27],而且需要进一步的研究以期使这种关系更加具体和明确。影响蛋白聚糖的因素在一定程度上可改变角膜的生物特性。基质蛋白聚糖高度磷酸化使基质因脱水而变得致密,并可通过调节细胞活动抑制角膜血管的形成和纤维化;其在亮氨酸-精氨酸-精氨酸 4-6 (LRRs 4-6) 序列处有一强胶原结合位点,在 C 端有一低结合力胶原结合位点,可将胶原绑定^[28],起到调控胶原蛋白间距的作用^[29],从而使角膜柔软并具有透光性。P2X(7) 基因的缺失通过改变蛋白聚糖中蛋白质表达和硫酸盐化作用^[30]而对角膜的生物特性产生影响。12 号染色体上蛋白聚糖基因变异导致的其结构改变与先天性角膜基质营养不良的发病有关^[31]。

1.2 糖蛋白

糖蛋白是一种由共价键结合于多肽链的 1 个或多个糖分子组成的蛋白。糖基侧链通常包含数个寡糖分子,但可能只包含 1 个或 2 个双糖分子。侧链包含的特征性糖分子有 D-半乳糖、D-甘露糖、L-岩藻糖、D-木糖、N-乙酰-D-氨基葡萄糖、N-乙酰-D-氨基半乳糖和唾液酸。角膜基质中的糖蛋白有细胞色素

上皮衍生因子 (pigment epithelium-derived factor, PEDF)、FN、LN^[32]、α1 抗胰蛋白酶素和部分蛋白聚糖。由蛋白聚糖和糖蛋白构成的网络结构在视网膜等重要结构的形成上有重要功能作用^[33]。PEDF 是相对分子质量为 50 000 的内源性可溶性分泌糖蛋白,属于丝氨酸蛋白酶抑制剂家族,最初在人体视网膜色素上皮细胞的培养液中被发现和提取。起初 PEDF 被发现具有营养神经的功能,之后被发现有抗氧化应激、抗细胞凋亡和营养保护神经等作用。近年来,PEDF 抑制血管再生的功能被发掘出来^[34-35],这对维持角膜透光度十分重要。PEDF 的靶血管仅是新生的异常血管,对已经形成的正常血管无杀伤作用,使得 PEDF 具有广阔的发展空间和临床应用价值。同时使用 PEDF 和二十二碳六烯酸可提高神经营养因子含量水平,促进损伤神经修复^[36]和术后神经再生,预防眼部疾病^[37]。FN 和 LN 是具有支持、黏附作用的生物活性^[38]糖蛋白。在角膜组织, FN 存在于基质层和后弹力层,可调节基质的组织和分布形式,有助于维持角膜结构的稳定性^[39]。FN 是调节细胞增生、细胞黏附和迁移的重要的细胞外基质^[40],角膜基质中的糖蛋白也可参与维持胶原纤维之间距离的稳定^[41],这对维持角膜的透光性有重要作用。

作为调节因子,糖蛋白通过维持角膜的稳定性和透光性来实现角膜的正常生物特性。此外,糖蛋白可与其他蛋白质共同作用,促进角膜以外的组织形成正常的结构,发挥正常的功能。

1.3 酶类

角膜基质中参与代谢的蛋白质酶类有 α-烯醇化酶、甘油醛-3-磷酸脱氢酶、丙酮酸激酶-M1/M2、醛脱氢酶谷胱甘肽 S-转移酶 P、赖氨酸氧化酶、α1 抗胰蛋白酶素和 α1 抗胰凝乳蛋白酶。角膜基质中的酶类在催化基质内物质代谢的同时可调节基质成分的组装,有利于角膜形成正常的结构,实现正常的功能。

1.3.1 α-烯醇化酶 α-烯醇化酶又称 2-磷酸-D-甘油酸水解酶,它催化磷酸甘油向磷酸烯醇式丙酮酸的转化,是糖酵解过程的限速酶。一直以来都认为 α-烯醇化酶是古老、保守、功能单一的蛋白,然而最近发现该酶还参与转录、凋亡的调控及细胞分化等过程,从而在某些生物学和病理生理过程中发挥重要作用。

1.3.2 甘油醛-3-磷酸脱氢酶 甘油醛-3-磷酸脱氢酶是在生物体内广泛存在的酶,催化糖代谢过程的第六步反应,其有分解糖的生物功能^[42]。

1.3.3 丙酮酸激酶 丙酮酸激酶使磷酸烯醇式丙酮酸和 ADP 变为 ATP 和丙酮酸,是糖酵解过程中的主要限速酶之一,有 M 型和 L 型 2 种同工酶,M 型又有 M1 和 M2 亚型。M1 分布于心肌、骨骼肌和脑组织;M2 分布于脑及肝脏等组织。

1.3.4 醛脱氢酶 醛脱氢酶是以多种醛类为底物的酶类,醛脱氢酶具有催化醛类脱氢作用。

1.3.5 谷胱甘肽 S-转移酶 P 谷胱甘肽 S-转移酶 P 是由多个基因编码、具有多种功能的超酶家族,广泛存在于生物体内,主要功能是催化某些内源性或外来有害物质的亲电子基团与还原型谷胱甘肽的巯基结合,形成更易于排出体外或者被相关代谢酶分解的物质。在生物体遇到逆境时,为保护生物体免受逆

境的损害,谷胱甘肽 S-转移酶 P 常发挥其脱毒与抗氧化的功能^[43]。

1.3.6 赖氨酰氧化酶 赖氨酰氧化酶可以调节胶原和弹性纤维间的连接,有助于维持角膜的生物力学特性^[44]。

1.4 结合蛋白

角膜基质中的结合蛋白有蛋白质 S100-A4、蛋白质 S100-A6、转化生长因子 β 诱导蛋白 Ig-h3、表皮脂肪酸结合蛋白和半乳凝素-1,其中,血管样蛋白质与肥胖或相关代谢疾病有关^[45]。 $\alpha 11$ 整合蛋白在角膜生长中的胶原沉积过程、圆锥角膜的瘢痕化过程以及维持免疫力低的基底膜的完整性方面有重要作用^[46]。

1.5 血清蛋白

已知的角膜基质中的血清蛋白包括血清载脂蛋白 A-I (1-242)、血清载脂蛋白 A-II (1-76)、血清载脂蛋白 D、血清铁传递蛋白、血清白蛋白、血清淀粉样蛋白 P 成分、簇连蛋白、Ig α -1 chain C region、Ig κ chain C region、Ig γ -1 chain C region、Ig γ -2 chain C region、Ig γ -3 chain C region 和 Ig γ -4 chain C region。血清白蛋白在角膜基质中的存在增加了它辅助角膜的生理功能或视觉功能的可能性。此外,血清白蛋白可以与药物结合,表明了其在角膜功能紊乱治疗中作为药物受体的前景^[47]。血清载脂蛋白 D 是脂质运载蛋白^[48],与基质内脂质的运输有关。

2 网架结构

角膜的纤维网架包括胶原、弹性蛋白、角蛋白、波形蛋白以及起黏着作用的 FN 和 LN。

2.1 胶原

胶原占角膜干质量的 71%,有很强的伸张能力,以结晶形式存在于角膜基质中,是细胞外基质的主要组成成分。胶原纤维是胶原蛋白行使生理功能的基本形态。在生物体内,胶原纤维交织成富有机械强度和弹性的网状结构成为结缔组织最基本的组成成分。胶原型是由多肽链决定的,每个个体中不同的多肽链由不同的基因编码,含有不同的氨基酸序列。每一种胶原型包含 3 种多肽链,这些肽链可以被识别或区分。基于多肽链的组成成分,人类组织中有 21 种胶原型^[49-50]。角膜基质中的胶原有 I 型、III 型、V 型、VI 型和 XII 型。圆锥角膜的基质层内胶原类型少于正常角膜^[51]。

在空间结构上,胶原由 3 股螺旋缠绕形成特殊的结构,3 条相互独立的胶原蛋白肽链依靠甘氨酸之间形成的氢键维系。这种螺旋结构与普通的 α 螺旋结构相比,有更大的螺距,但每一圈螺旋仅包含 3.3 个氨基酸残基,因而使得胶原蛋白的 3 股螺旋细且长,螺旋中间的空间很小。脯氨酸所特有的肽平面夹角也是形成这种特殊螺旋结构的必需因素,这也是胶原蛋白肽链中-甘氨酸-脯氨酸-羟脯氨酸-三联序列交替出现的原因。胶原蛋白这种特殊的 3 股螺旋结构保证了它的机械强度,这种 3 股螺旋被称为原胶原。

胶原纤维构成的薄板在角膜中以与角膜前表面成一倾角的排列方式跨过角膜不同的厚度,倾角的大小取决于胶原所在

深度^[52]。与前弹力层紧邻的胶原薄板倾角很大,胶原的螺旋直径很小,随着胶原深入到后弹力层,倾角减小,螺旋直径增大。胶原薄板的这种特性在角膜圆锥中发生了改变,而且可能与角膜形状异常有关^[53]。角膜基质中不同胶原薄板层间的胶原纤维相互垂直^[54],纤维在基质内均匀分布,直径为 25 ~ 30 nm,这种结构通过最小程度地防止散光而保证了角膜的透光性^[55],但胶原纤维的过度增生可导致包括癌症和纤维化在内的许多疾病的发生^[56]。

胶原纤维以其特殊的三股螺旋结构搭建了角膜基质的主要框架,为角膜的稳定性、透光性提供了生物力学基础。如果胶原的表达或组装出现异常,将会诱发角膜相关疾病。

2.2 弹性蛋白

弹性蛋白为水溶性、高交叉度的水解蛋白。弹性蛋白赋予角膜韧性、强度和弹性,其与胶原连接,共同维持角膜生物力学特性的稳定。青光眼患者在包括角膜在内的一些组织内弹性蛋白和胶原的密度降低,进而导致这些组织的弹性减弱^[57]。

2.3 角蛋白

角蛋白是由处于 α -螺旋或 β -折叠构象的平行的多肽链组成的不溶或微溶于水、起保护或结构作用的蛋白质。角蛋白在角膜中的表达十分复杂^[58]。基质内的角蛋白有 I 型角蛋白(细胞骨架-12)、II 型角蛋白(细胞骨架-5)^[59]。角蛋白具有很强的抗牵张性能,在动物体内起保护作用。角膜上皮细胞内的角蛋白 3 和角蛋白 12 可通过免疫荧光法检测^[60],它可以阻止角膜缘上皮细胞中变异基因 RNA 的表达,起到预防、治疗米斯曼角膜上皮营养不良的作用^[61]。

2.4 波形蛋白

波形蛋白是角膜纤维化中必需的 III 型中间丝^[62]。敲掉波形蛋白基因可增加角膜透明度,是治疗角膜纤维化、减少角膜瘢痕的潜在方法^[63]。

3 小结

目前已探明 1 679 种角膜基质蛋白^[64]及其中部分蛋白的种类和功能,然而角膜基质结构复杂,其组分中不同的基质蛋白发挥着不同的功能,对其种类及功能的研究有望为眼部疾病的防治提供新的思路和方法。此外,研究定位于基质层内疾病的分子机制、制作低免疫性的角膜蛋白网络支架、寻找构建人工角膜基质的合适材料和方法、探究细胞外基质和细胞的联系等与角膜基质蛋白相关的难题还有待于进一步探索,以使与角膜相关的理论基础与临床实践更加完善。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Chaerkady R, Shao H, Scott SG, et al. The keratoconus corneal proteome: loss of epithelial integrity and stromal degeneration [J]. *J Proteomics*, 2013, 87 : 122 - 131. doi:10.1016/j.jprot.2013.05.023.
- [3] Mi S, Connon CJ. The formation of a tissue-engineered cornea using plastically compressed collagen scaffolds and limbal stem cells [J]. *Methods Mol Biol*, 2013, 1014 : 143 - 155. doi:10.1007/978-1-62703-

- 432-6_9.
- [4] Yuan X, Hua X, Wilhelmus KR. Expression of small leucine-rich proteoglycans during experimental fungal keratitis [J]. *Cornea*, 2010, 29(6) : 674-679. doi:10.1097/ICO.0b013e3181c29744.
- [5] Fuchsluger T, Salehi S, Petsch C, et al. New possibilities for ocular surface reconstruction: collagen membranes and biocompatible elastomer nanofibers [J]. *Ophthalmologe*, 2014, 111(11) : 1019-1026. doi:10.1007/s00347-013-3010-z.
- [6] Boulze Pankert M, Goyer B, Zaguia F, et al. Biocompatibility and functionality of a tissue-engineered living corneal stroma transplanted in the feline eye [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(10) : 6908-6920. doi:10.1167/iops.14-14720.
- [7] Wu J, Du Y, Mann MM, et al. Bioengineering organized, multilamellar human corneal stromal tissue by growth factor supplementation on highly aligned synthetic substrates [J]. *Tissue Eng Part A*, 2013, 19(17-18) : 2063-2075. doi:10.1089/ten.tea.2012.0545.
- [8] Choi JS, Kim EY, Kim MJ, et al. In vitro evaluation of the interactions between human corneal endothelial cells and extracellular matrix proteins [J/OL]. *Biomed Mater*, 2013, 8(1) : 014108 [2015-05-23]. <http://iopscience.iop.org/article/10.1088/1748-6041/8/1/014108/meta;jsessionid=D4C00C3C2F96B80F11DFEEC5668E5528.c1>. doi:10.1088/1748-6041/8/1/014108.
- [9] Wu J, Rnjak-Kovacic J, Du Y, et al. Corneal stromal bioequivalents secreted on patterned silk substrates [J]. *Biomaterials*, 2014, 35(12) : 3744-3755. doi:10.1016/j.biomaterials.2013.12.078.
- [10] Halper J. Proteoglycans and diseases of soft tissues [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2014, 802 : 49-58. doi:10.1007/978-94-007-7893-1_4.
- [11] 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.
- [12] Yang CH, Culshaw GJ, Liu MM, et al. Canine tissue-specific expression of multiple small leucine rich proteoglycans [J]. *Vet J*, 2012, 193(2) : 374-380. doi:10.1016/j.tvjl.2012.01.018.
- [13] Chen S, Birk DE. Focus on molecules: decorin [J]. *Exp Eye Res*, 2011, 92(6) : 444-445. doi:10.1016/j.exer.2010.05.008.
- [14] 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.
- [15] Jing Y, Kumar PR, Zhu L, et al. Novel decorin mutation in a Chinese family with congenital stromal corneal dystrophy [J]. *Cornea*, 2014, 33(3) : 288-293. doi:10.1097/ICO.0000000000000055.
- [16] Chen S, Sun M, Meng X, et al. Pathophysiological mechanisms of autosomal dominant congenital stromal corneal dystrophy: C-terminal-truncated decorin results in abnormal matrix assembly and altered expression of small leucine-rich proteoglycans [J]. *Am J Pathol*, 2011, 179(5) : 2409-2419. doi:10.1016/j.ajpath.2011.07.026.
- [17] Mohan RR, Gupta R, Mehan MK, et al. Decorin transfection suppresses profibrogenic genes and myofibroblast formation in human corneal fibroblasts [J]. *Exp Eye Res*, 2010, 91(2) : 238-245. doi:10.1016/j.exer.2010.05.013.
- [18] Bredrup C, Stang E, Bruland O, et al. Decorin accumulation contributes to the stromal opacities found in congenital stromal corneal dystrophy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(11) : 5578-5582. doi:10.1167/iops.09-4933.
- [19] Mohan RR, Tovey JC, Sharma A, et al. Targeted decorin gene therapy delivered with adeno-associated virus effectively retards corneal neovascularization in vivo [J/OL]. *PLoS One*, 2011, 6(10) : e26432 [2015-04-18]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0026432>. doi:10.1371/journal.pone.0026432.
- [20] 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/iops.11-7357.
- [21] Liu CY, Kao WW. Lumican promotes corneal epithelial wound healing [J]. *Methods Mol Biol*, 2012, 836 : 285-290. doi:10.1007/978-1-61779-498-8_18.
- [22] Shao H, Chaekady R, Chen S, et al. Proteome profiling of wild type and lumican-deficient mouse corneas [J]. *J Proteomics*, 2011, 74(10) : 1895-1905. doi:10.1016/j.jprot.2011.04.032.
- [23] Funderburgh JL, Corpuz LM, Roth MR, et al. Mimecan, the 25-kDa corneal keratan sulfate proteoglycan, is a product of the gene producing osteoglycin [J]. *J Biol Chem*, 1997, 272(44) : 28089-28095. doi:10.1074/jbc.272.44.28089.
- [24] 年娣, 王萍. Mimecan 基因的研究进展 [J]. *国际病理科学与临床杂志*, 2009, 29(1) : 41-44. doi:10.3969/j.issn.1673-2588.2009.01.009.
- [25] 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.
- [26] Liu CY, Birk DE, Hassell JR, et al. Keratan-deficient mice display alterations in corneal structure [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(24) : 21672-21677. doi:10.1074/jbc.M301169200.
- [27] Schönherr E, Sunderkötter C, Schaefer L, et al. Decorin deficiency leads to impaired angiogenesis in injured mouse cornea [J]. *J Vasc Res*, 2004, 41(6) : 499-508. doi:10.1159/000081806.
- [28] Zhang Y, Conrad AH, Conrad GW. Effects of ultraviolet-A and riboflavin on the interaction of collagen and proteoglycans during corneal cross-linking [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(15) : 13011-13022. doi:10.1074/jbc.M110.169813.
- [29] Corpuz LM, Funderburgh JL, Funderburgh ML, et al. Molecular cloning and tissue distribution of keratan: bovine corneal keratan sulfate proteoglycan 37A [J]. *J Biol Chem*, 1996, 271(16) : 9759-9763. doi:10.1074/jbc.271.16.9759.
- [30] Mankus C, Chi C, Rich C, et al. The P2X (7) receptor regulates proteoglycan expression in the corneal stroma [J]. *Mol Vis*, 2012, 18 : 128-138.
- [31] Kim MJ, Frausto RF, Rosenwasser GO, et al. Posterior amorphous corneal dystrophy is associated with a deletion of small leucine-rich proteoglycans on chromosome 12 [J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(4) : e95037 [2015-06-23]. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0095037>. doi:10.1371/journal.pone.0095037.
- [32] Reinhard J, Joachim SC, Faissner A. Extracellular matrix remodeling during retinal development [J]. *Exp Eye Res*, 2015, 133 : 132-140. doi:10.1016/j.exer.2014.07.001.
- [33] Du L, Wu X. Development and characterization of a full-thickness acellular porcine cornea matrix for tissue engineering [J]. *Artif Organs*, 2011, 35(7) : 691-705. doi:10.1111/j.1525-1594.2010.01174.x.
- [34] Zhou Q, Yang L, Qu M, et al. Role of senescent fibroblasts on alkali-induced corneal neovascularization [J]. *J Cell Physiol*, 2012, 227(3) : 1148-1156. doi:10.1002/jcp.22835.
- [35] Lakeland TV, Borg ML, Mataris M, et al. Augmented expression and secretion of adipose-derived pigment epithelium-derived factor does not alter local angiogenesis or contribute to the development of systemic metabolic derangements [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2014, 306(12) : 1367-1377. doi:10.1152/ajpendo.00046.2014.
- [36] Cortina MS, He J, Li N, et al. Recovery of corneal sensitivity, calcitonin gene-related peptide-positive nerves, and increased wound healing induced by pigment epithelial-derived factor plus docosahexaenoic acid after experimental surgery [J]. *Arch Ophthalmol*, 2012, 130(1) : 76-83. doi:10.1001/archophthalmol.2011.287.
- [37] Kuo CN, Yang LC, Yang CT, et al. Inhibition of corneal neovascularization with plasmid pigment epithelium-derived factor (p-PEDF) delivered by synthetic amphiphile INTERaction-18 (SAINT-18) vector in an experimental model of rat corneal angiogenesis [J]. *Exp Eye Res*, 2009, 89(5) : 678-685. doi:10.1016/j.exer.2009.06.021.
- [38] Uzunalli G, Soran Z, Erkal TS, et al. Bioactive self-assembled peptide nanofibers for corneal stroma regeneration [J]. *Acta Biomater*, 2014, 10(3) : 1156-1166. doi:10.1016/j.actbio.2013.12.002.

- [39] Gordon SR. Fibronectin antibody labels corneal stromal collagen fibrils in situ along their length and circumference and demonstrates distinct staining along the cell and stromal interfaces of Descemet's membrane[J]. *Curr Eye Res*, 2014, 39(3): 312-316. doi:10.3109/02713683.2013.841260.
- [40] Ali S, Saik JE, Gould DJ, et al. Immobilization of cell-adhesive laminin peptides in degradable PEGDA hydrogels influences endothelial cell tubulogenesis[J]. *Biores Open Access*, 2013, 2(4): 241-249. doi:10.1089/biores.2013.0021.
- [41] Knupp C, Pinali C, Lewis PN, et al. The architecture of the cornea and structural basis of its transparency[J]. *Adv Protein Chem Struct Biol*, 2009, 78: 25-49. doi:10.1016/S1876-1623(08)78002-7.
- [42] El Kadmiri N, Slassi I, El Moutawakil B, et al. Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) and Alzheimer's disease[J]. *Pathol Biol (Paris)*, 2014, 62(6): 333-336. doi:10.1016/j.patbio.2014.08.002.
- [43] Coleman JOD, Kalff BMMA, Davies TGE. Detoxification of xenobiotics by plants: chemical modification and vacuolar compartmentation[J]. *Trends in Plant Science*, 1997, 2: 144-151.
- [44] Dudakova L, Liskova P, Trojek T, et al. Changes in lysyl oxidase (LOX) distribution and its decreased activity in keratoconus corneas[J]. *Exp Eye Res*, 2012, 104: 74-81. doi:10.1016/j.exer.2012.09.005.
- [45] Kadomatsu T, Tabata M, Oike Y. Angiopoietin-like proteins: emerging targets for treatment of obesity and related metabolic diseases[J]. *FEBS J*, 2011, 278(4): 559-564. doi:10.1111/j.1742-4658.2010.07979.x.
- [46] Byström B, Carracedo S, Behndig A, et al. Alpha11 integrin in the human cornea: importance in development and disease[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50(11): 5044-5053. doi:10.1167/iovs.08-3261.
- [47] Nees DW, Fariss RN, Piatigorsky J. Serum albumin in mammalian cornea: implications for clinical application[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 44(8): 3339-3345.
- [48] Dassati S, Waldner A, Schweigreiter R. Apolipoprotein D takes center stage in the stress response of the aging and degenerative brain[J]. *Neurobiol Aging*, 2014, 35(7): 1632-1642. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2014.01.148.
- [49] Boot-Handford RP, Tuckwell DS. Fibrillar collagen: the key to vertebrate evolution. A rate of molecular incest[J]. *Bioessays*, 2003, 25(2): 142-151. doi:10.1002/bies.10230.
- [50] Exposito JY, Cluzel C, Garrone R, et al. Evolution of collagens[J]. *Anat Rec*, 2002, 268(3): 302-316. doi:10.1002/ar.10162.
- [51] Wojcik KA, Blasiak J, Szaflik J, et al. Role of biochemical factors in the pathogenesis of keratoconus[J]. *Acta Biochim Pol*, 2014, 61(1): 55-62.
- [52] Petsche SJ, Pinsky PM. The role of 3-D collagen organization in stromal elasticity: a model based on X-ray diffraction data and second harmonic-generated images[J]. *Biomech Model Mechanobiol*, 2013, 12(6): 1101-1113. doi:10.1007/s10237-012-0466-8.
- [53] Morishige N, Shin-Gyou-Uchi R, Azumi H, et al. Quantitative analysis of collagen lamellae in the normal and keratoconic human cornea by second harmonic generation imaging microscopy[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(12): 8377-8385. doi:10.1167/iovs.14-15348.
- [54] 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.
- [55] Gil ES, Mandal BB, Park SH, et al. Helicoidal multi-lamellar features of RGD-functionalized silk biomaterials for corneal tissue engineering[J]. *2010, 31(34): 8953-8963. doi:10.1016/j.biomaterials.2010.08.017.*
- [56] Li Y, Ho D, Meng H, et al. Direct detection of collagenous proteins by fluorescently labeled collagen mimetic peptides[J]. *Bioconjug Chem*, 2013, 24(1): 9-16. doi:10.1021/bc3005842.
- [57] Wei X, Cai SP, Zhang X, et al. Is low dose of estrogen beneficial for prevention of glaucoma? [J]. *Med Hypotheses*, 2012, 79(3): 377-380. doi:10.1016/j.mehy.2012.05.041.
- [58] Lu H, Zimek A, Chen J, et al. Keratin 5 knockout mice reveal plasticity of keratin expression in the corneal epithelium[J]. *Eur J Cell Biol*, 2006, 85(8): 803-811. doi:10.1016/j.ejcb.2006.04.001.
- [59] Joseph R, Srivastava OP, Pfister RR. Differential epithelial and stromal protein profiles in keratoconus and normal human corneas[J]. *Exp Eye Res*, 2011, 92(4): 282-298. doi:10.1016/j.exer.2011.01.008.
- [60] Liu XY, Chen J, Zhou Q, et al. In vitro tissue engineering of lamellar cornea using human amniotic epithelial cells and rabbit cornea stroma[J]. *Int J Ophthalmol*, 2013, 6(4): 425-429. doi:10.3980/j.issn.2222-3959.2013.04.03.
- [61] Courtney DG, Atkinson SD, Allen EH, et al. siRNA silencing of the mutant keratin 12 allele in corneal limbal epithelial cells grown from patients with Meesmann's epithelial corneal dystrophy[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(5): 3352-3360. doi:10.1167/iovs.13-12957.
- [62] Chaurasia SS, Kaur H, de Medeiros FW, et al. Reprint of "Dynamics of the expression of intermediate filaments vimentin and desmin during myofibroblast differentiation after corneal injury" [J]. *Exp Eye Res*, 2009, 89(4): 590-596. doi:10.1016/S0014-4835(09)00247-4.
- [63] Das SK, Gupta I, Cho YK, et al. Vimentin knockdown decreases corneal opacity[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(7): 4030-4040. doi:10.1167/iovs.13-13494.
- [64] Dyrlund TF, Poulsen ET, Scavenius C, et al. Human cornea proteome: identification and quantitation of the proteins of the three main layers including epithelium, stroma, and endothelium[J]. *J Proteome Res*, 2012, 11(8): 4231-4239. doi:10.1021/pr300358k.

(收稿日期:2015-08-15)

(本文编辑:尹卫靖 杜娟)

读者·作者·编者

本刊投稿方式

投稿请登陆中华医学会网站(<http://www.cma.org.cn>),登录后点击“业务中心”,经中华医学会远程稿件处理系统(<http://www.cma.org.cn/ywzx/index.html>)或中华医学会杂志社网站(<http://www.medline.org.cn/>),根据提示进行注册后投稿。投稿时请使用 Word 格式(.doc 文件类型),投稿后请注意自留原稿,并保留论文相关的原始资料,以备稿件修改补充所用。投稿后请从“业务中心”下载“中华医学会系列杂志论文投送介绍信及授权书(中文版)”,填写有关项目并请每位作者亲笔签字,加盖单位公章后寄 2 份至本刊编辑部,其中作者签名顺序和作者单位著录名称应与投稿时文章中著录的相一致,如有变更应由每位作者同意并请通信作者告知编辑部。投稿请注意:(1)在非公开刊物发表的稿件、学术会议交流的文章、已用非中文文字期刊发表的文稿不属于一稿两投,但投稿时应向编辑部说明,非中文文字期刊已发表的文稿须经得首次发表期刊的同意。(2)作者须告知与该研究有关的利益冲突,如该研究被某机构资金资助的声明或与审稿人的利益关系。(3)如涉及保密问题,需附有关部门审查同意发表的证明。

(本刊编辑部)