

干眼新型干预手段的研究进展及其对眼表微环境的保护作用机制

褚晨晨 茹玉莎 张琰 黄悦 赵少贞

【摘要】干眼新型干预手段的研究主要集中在维持眼表微环境平衡,包括对抗炎症方面的降低炎性因子表达和新型的损伤相关分子模式,对抗氧化应激方面的维持氧化酶和抗氧化酶平衡和激活内质网应激反应,以及通过增加黏蛋白、脂质含量维持泪膜稳定性三个方面。(国际眼科纵览, 2017, 41: 400-405)

【关键词】 干眼;眼表微环境;氧化应激;炎症;泪膜稳定性

基金项目:国家自然科学基金青年基金(81600705)

Research progress on new intervention methods for dry eye and their mechanisms of protective effects on ocular surface microenvironment CHU Chen-chen, RU Yu-sha, ZHANG Yan, HUANG Yue, ZHAO Shao-zhen. Tianjin Medical University Eye Hospital, Tianjin Medical University Eye Institute, Tianjin Medical University School of Optometry and Ophthalmology, Tianjin 300384, China

Corresponding author: ZHAO Shao-zhen, Email: zhaosz1997@sina.com

【Abstract】 The study of new intervention methods on dry eye mainly focuses on maintaining the balance of ocular surface microenvironment, primarily including the following three aspects. (1) Anti-inflammation such as reducing the expression of inflammation factors and damage-associated molecular patterns (DAMPs). (2) Anti-oxidation such as maintaining the balance between oxidase and antioxidant enzymes and activating endoplasmic reticulum stress. (3) Maintaining stability of tear film by increasing the content of mucin and lipid. (Int Rev Ophthalmol, 2017, 41: 400-405)

【Key words】 dry eye; ocular surface microenvironment; oxidative stress; inflammation; tear film stabilization

Fund program: National Natural Science Foundation of China Youth Fund(81600705)

由于泪液的质或量或流体动力学异常引起的泪膜不稳定、眼表损害和眼的不适症状称为干眼(dry eye, DE),又称干燥性角膜结膜炎(keratoconjunctivitis sicca, KCS)^[1]。目前,全球已有超过1亿人患有干眼,患病率为5%~34%^[2]。2007年美国国家眼科学会及干眼协会更新了干眼的认定标准,现普遍认为,干眼是由于泪液的分泌减少或蒸发过快所伴随的泪液渗透压增高、氧化应激反应和炎性反应引起的^[3-4]。目前,对于干眼新型干预手段的研究主要集中在对抗高渗环境引起的细胞代谢异常和氧化

应激,以及由此引起的眼表过度炎性反应;另外,阻止由于睑板腺功能障碍(meibomian gland dysfunction, MGD)或非MGD所引起的黏蛋白及脂质的破坏,并提高其在泪膜中的含量^[5],可以起到维持泪膜稳定性的作用。本文将讨论干眼新型干预手段的研究进展及其对眼表微环境的保护作用机制。

一、现有干眼治疗方法及局限性和副作用

目前对于干眼的药物治疗,主要集中在缓解症状和对因治疗两个方面。其中缓解症状的药物主要包括人工泪液、润滑剂,例如聚乙烯乙醇、羟丙基甲基纤维素、透明质酸钠等,其作用机制主要是模仿人体泪液的成分,促进人眼表泪膜的重新形成,进而有效缓解由于泪液分泌过少或泪膜不稳定而导致的眼睛干涩的症状。而对因治疗的药物主要有两类,一

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-5803.2017.06.009

作者单位:300384 天津医科大学眼科医院 天津医科大学眼科研究所 天津医科大学眼视光学院

通信作者:赵少贞, Email: zhaosz1997@sina.com

是具有抗炎及免疫抑制作用的药物,例如糖皮质激素、环孢素、雄激素、自体血清、抗生素、 ω -3 脂肪酸等,这些药物通过抑制眼表促炎因子的产生,改善眼表炎性微环境来治疗干眼;二是增加泪膜稳定性的药物,例如维生素 A 棕榈脂、重组人表皮生长因子等,维生素 A 棕榈脂主要是通过增加杯状细胞的密度而增加黏蛋白分泌,从而增加泪膜中黏蛋白的含量,以达到改善泪膜成分和提高泪膜稳定性的作用。而重组人表皮生长因子能够促进角膜上皮细胞的分裂和增生,从而促进干眼导致的浅层点状角膜病变的愈合^[6-8]。

这些临床药物的治疗有一定的局限性,甚至可以出现严重的副作用,同时最新研究对于已经应用于临床的一些药物也提出了异议。其中,局部免疫抑制剂环孢素 A (cyclosporine A, CsA),在眼部长期使用会有刺痛感,并伴随抗药性^[9];而最近有研究显示 CsA 不仅不能增加睑板腺上皮细胞的数量,还降低了丝氨酸/苏氨酸激酶 (Akt) 信号通路活性,甚至在浓度达到 8 nM 时,对睑板腺上皮细胞具有杀伤作用^[10]。而糖皮质激素的长期使用会有眼压升高、晶状体后囊混浊的风险^[11]。维生素 A 作为治疗干眼的药物,在细胞增生、分化、凋亡中广泛发挥作用,但其代谢产物 13-顺式维甲酸 (13-cis retinoic acid, 13-cis RA) 对于睑板腺有严重的破坏作用。13-cis RA 可活化氨基末端激酶 (Jun N-Terminal Kinase, JNK),抑制 Akt 信号通路活性,进而促进白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloprotein-9, MMP-9) 的表达上调,抑制细胞增生,促进细胞凋亡^[12]。这些现有治疗方式的局限性及副作用使对于干眼新型干预措施的研究势在必行。

二、干眼新型干预措施

干眼的新型干预措施主要包括对抗氧化应激、抗炎作用和增加泪膜稳定性三个方面。其中临床上已有的对抗炎症的药物主要有非甾体抗炎药、糖皮质激素以及 CsA 等。而在增加泪膜稳定性上主要涉及两方面,一方面是促进黏蛋白的分泌,另一方面是补充脂质。在这两方面临床上现有的药物有 P2Y2 受体激动剂 3% 地夸磷索四钠 (diquafosol) 滴眼液,黏蛋白分泌激动剂 2% 瑞巴派特混悬液以及含有脂质成分的卡波姆凝胶等。而在对抗氧化应激方面,目前尚无用于临床的药物^[13]。同时,对于干眼新型干预措施的研究还处于探索阶段。

三、新型干预措施对眼表微环境的保护机制

(一) 对抗氧化应激

高渗环境下,角膜上皮细胞屏障功能被破坏,产生大量活性氧 (reactive oxygen species, ROS),包括氧自由基和过氧化氢等。ROS 作为上游的活化因子可以激活 JNK 信号通路,活化的 JNK 通路引起核因子 κ B (nuclear factor kappa B, NF- κ B) 的活性增加,进而引起角膜上皮细胞中促炎因子 IL-1 β 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 含量的增加,同时激活 CD95/CD95L 系统,靶向性地促进细胞凋亡^[4-5, 14-15]。抗氧化物质主要有蓝莓提取物紫檀芪 (pterostilbene, PS) 以及抗氧化剂 (N-Acetyl-L-cysteine, NAC) 等,其作用机制都与氧化反应中升高的环氧化物酶 2 (cyclooxygenase 2, COX2) 的作用有关。COX2 作为一种促炎反应酶,在氧化应激反应过程中上调;而抗氧化物,包括超氧化物歧化酶 1 (superoxide dismutase-1, SOD1) 和过氧化物酶 4 (peroxiredoxin-4, PRDX4) 可以分别通过清除 O_2^- 和调控氧化反应通路来发挥抗氧化作用^[16-17]。而 PS 则通过增加抗氧化物 SOD1 和 PRDX4 的含量,来对抗氧化应激反应引起的 COX2 表达上调,进而维持氧化酶和抗氧化酶之间的平衡^[18]。

另一方面,ROS 产生增多能引起内质网应激反应^[19],表现为泪腺腺泡细胞的囊性扩张,使内质网分子伴侣葡萄糖调节蛋白 78 (glucose-regulated protein 78, GRP78) 从内质网囊泡中分离,从而引起自身磷酸化以及二聚体化反应^[20]。与此同时,ROS 还可以通过活化蛋白激酶 R 样内质网激酶 (protein kinase R-like ER kinase, PERK) 诱导真核细胞起始因子 2 α (eukaryotic initiation factor 2 α , eIF2 α) 表达,进一步诱导促凋亡的转录因子 CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白 (CCAAT/enhancer binding protein homologous protein, CHOP) 的表达,引起角膜上皮细胞的凋亡^[21]。而真核细胞可以通过非折叠蛋白反应来对抗内质网应激反应,其通过转录激活因子 6 (activating transcription factor 6, ATF6)、肌醇需要型酶 1 (inositol-requiring enzyme-1, IRE-1) 以及 PERK 三条途径促进 Akt 磷酸化,进而迅速降低由于内质网应激引起的 CHOP 增加,从而降低了 CHOP 的促凋亡作用,以保护角膜上皮细胞^[20]。同样,NAC 也可以通过降低 GRP78 和 CHOP 的表达,发挥抗氧化作用来保护角膜上皮细胞^[22]。

(二) 抗炎作用

1. 传统抗炎模式:在传统的抗炎机制中,抗炎物质通过降低促炎因子的活性,抑制炎症因子的表达来发挥抗炎作用。临床上使用的甲基强的松龙、抗生素多西环素以及阿奇霉素均可从 mRNA 水平抑制 MMP-9、IL-1 α 、IL-1 β 和 TNF- α 等促炎因子的表达,发挥对干眼的治疗作用^[23]。近年来研究发现新的抗炎物质,包括 α -亚麻酸 (α -linolenic acid, ALA)、软骨细胞衍生细胞外基质 (chondrocyte-derived extracellular matrix, CDECM)、17- β 雌二醇、 α -黑素细胞刺激素 (α -melanocyte-stimulating hormone, α -MSH) 以及胸腺素 β 4 (thymosin β 4, T β 4) 等。在炎症反应中,聚胞苷酸和脂多糖 (lipopolysaccharides, LPS) 的刺激可增加 NF- κ B 的活性,引起 NF- κ B 抑制剂 (inhibitor of NF- κ B, I κ B) 磷酸化,从而使炎症因子 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 及趋化因子 IL-8 表达量增加^[24]。而多不饱和脂肪酸中的 ALA 则可降低 LPS 诱导的 NF- κ B 的活性,下调 I κ B α 的 mRNA 表达,抑制炎症因子 TNF- α 等在眼表的表达^[25]。同样, CDECM 也能够通过降低角膜中的炎症因子 TNF- α 、MMP-9 的蛋白表达,以及结膜中的炎症因子 TNF- α 和细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 的蛋白表达来发挥抗炎作用^[23]。而 17- β 雌二醇和 α -MSH 则分别通过 p38 有丝分裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 通路,蛋白激酶 A-环磷酸腺苷效应元件结合蛋白 (protein kinase A-cAMP-response element binding protein, PKA-CREB) 和 MEK-Erk 通路引起 IL-6、IL-1 以及 TNF- α 的表达下调,在干眼眼表起到改善和保护作用^[26]。T β 4 是胸腺素家族中的一种低分子量蛋白,其通过下调细胞因子 TNF- α 和趋化因子巨噬细胞炎症蛋白-2 (macrophage inflammatory protein-2, MIP-2) 的表达,减少 NF- κ B 的核移位以及应力纤维密度来发挥抗炎作用^[27]。另外,高渗环境还能促进促炎调控因子通道香草醛亚型-1 (transient receptor potential vanilloid type-1, TRPV1) 的活化,从而诱发炎症反应;而渗透保护剂如左旋肉碱,则可通过抑制 TRPV1 的活化发挥抗炎作用^[17]。

2. 新型抗炎模式:近年来提出的分子和细胞参与的损伤相关分子模式 (damage-associated molecular patterns, DAMP)^[28],是伴随慢性疾病产生的一种无菌性炎症反应。因此,眼表高渗环境导致的伴随干眼发生的炎症反应属于 DAMP^[29]。在无菌炎症反应中,中性粒细胞浸润炎症组织,对抗炎症主要分为

两个时相:第一时相在炎症发生后的 15 分钟内,主要由分泌神经素刺激引起,没有巨噬细胞的参与;第二时相在炎症发生后的 24 ~ 48 小时,主要由角膜基质细胞合成释放的热休克蛋白 B4 (heat shock proteins B4, HSPB4) 刺激,并通过 toll 样受体 2 (toll-like receptor 2, TLR2)/NF- κ B 通路活化巨噬细胞而发挥抗炎作用。但是 HSP 的作用是双重的,既能在炎症早期促进巨噬细胞发挥抗炎作用,又能在细胞损伤修复完成后,破坏受损细胞。同时,由于 TNF- α 刺激的基因/蛋白 6 (TNF- α stimulated gene/protein 6, TSG-6) 可以抑制 TLR2/NF- κ B 信号通路,从而对抗 HSP 损伤细胞的副作用。因此, HSPB4/TLR2/NF- κ B 轴联合 HSPB4 抗体或 TSG-6 应用,可能对干眼所致的角膜损伤有一定的保护作用^[30]。

另一方向则是从胞外 DNA (extracellular DNA, eDNA) 清除机制方面对抗眼表的炎症反应。eDNA 存在于眼表泪膜,被泪液中的核酸酶 DNase I 清除^[31-32]。干眼患者眼表的 eDNA 信号通路活性增强,泪液中的核酸酶含量降低,使眼表 eDNA 的清除能力下降,导致 eDNA、中性粒细胞和 NET (组蛋白、抗菌肽和中性粒细胞弹性蛋白酶) 聚集于泪膜,引起眼表炎症反应。新的干预手段是清除眼表 eDNA、中性粒细胞和 NET,同时抑制 eDNA 信号通路。抗菌肽能够与 eDNA 结合,增加其进入细胞的能力,促进 eDNA 与胞内配体 TLR9 结合,刺激下游信号通路中的髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88),从而激发 I 型干扰素 (干扰素 A 和 B) 反应,促进树突状细胞的成熟,激活获得性免疫反应,发挥抗炎作用^[33-34]。同时, δ 样配体 4/Notch 信号和缺氧诱导因子 1 α 能促进睑板腺上淋巴管的形成,加强由于干眼引起的 CD45+ 的免疫细胞清除,减少炎症反应,保护睑板腺^[35-37]。

(三) 增加泪膜稳定性

1. 增加黏蛋白含量:黏蛋白是角膜上皮细胞和结膜杯状细胞分泌的一种重要膜联蛋白,是泪液的重要组成部分。黏蛋白能够将水样层和脂质层紧密附着于角膜表面,维持泪膜的稳定性和眼表平衡,黏蛋白表达量下降是干眼发病的主要原因之一^[38]。黏蛋白的缺失可以降低泪膜稳定性,增加眼表面张力,使泪液蒸发过快,从而导致干眼的发生与发展。具有抗炎作用的 CDECM,能够增加结膜杯状细胞的数量,在一定程度上增加黏蛋白含量^[23]。再有,泪液中新发现的腭肺鼻克隆 (palate lung nasal clone,

PLUNC)蛋白是由呼吸道上皮细胞、杯状细胞以及口腔黏膜上皮细胞分泌的一种糖蛋白^[39],也可由睑板腺导管上皮细胞分泌并存在于泪液中。由于干眼过程中,泪液的脂质和黏蛋白含量下降,PLUNC可代偿性升高来降低眼表面张力,增加泪膜稳定性^[40]。

在增加黏蛋白分泌方面,还可以通过激活钙离子(Ca^{2+})通道,其机制为胞外 ATP 激活 Ca^{2+} 通道,释放肽类物质,进而经 G 蛋白偶联受体活化腺苷酸环化酶,增加环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)、PKA 和 PKC 含量,激活 PKA 信号通路,促进黏蛋白分泌^[41]。而 DA-6034,一种异泽兰黄素合成的黄酮类衍生物,可以激活 Ca^{2+} 和氯离子通道,并增加兰尼碱受体(ryanodine receptor, RyRs)敏感性,从而促进 Ca^{2+} 入胞及胞内 Ca^{2+} 释放,继而增加黏蛋白分泌^[42]。

在保持角膜和结膜上皮健康状态和修复能力方面,则需要依靠 Wnt 通路活化。Wnt 通路激活可引起 β -catenin/Tcf 增强子的转录,从而引起下游 TATA 结合蛋白(TATA-binding protein, TBP)和尿激酶型纤溶酶原激活物(urokinase plasminogen activator, UPA)的基因表达上调^[43]。雄激素双氢睾酮(dihydrotestosterone, DHT)也可通过与雄激素受体结合,使得下游 TBP 和 UPA 的表达增加,证明 DHT 能够激活 Wnt 通路,将胞质内的 β -catenin 转移到核内,在促进角、结膜上皮细胞增生以及抑制其凋亡方面发挥作用^[44]。

2. 增加脂质分泌:由于睑板腺导管的囊性扩张以及腺管堵塞造成的腺泡萎缩,进而引起 MGD 已经成为干眼的重要致病因素之一^[45];而对于 MGD 干预措施的研究,目前集中在增加脂质的分泌和促进睑板腺上皮细胞增生以及抑制其凋亡等方面。胰岛素样生长因子 1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)对人睑板腺上皮细胞的功能有显著影响,IGF-1 与其受体结合,促进脂肪细胞的聚集;并且增加 Akt 的活性,促进细胞有丝分裂、固醇调节元件结合蛋白(sterol-regulatory element binding proteins-1, SREBP-1)的上调以及脂肪细胞的合成。IGF-1 还可通过 PI3K/Akt 途径增加叉头框转录因子 FoxO1 的磷酸化水平,阻止 FoxO1 促进细胞凋亡和抑制脂肪生成的作用。同时 IGF-1 还能够维护细胞形态,IGF-1 的缺乏可以使细胞变小,这是 MGD 形成的重要因素^[46]。

另一方面,高糖环境能够引起胰岛素分泌的增加。而胰岛素的功能与 IGF-1 相似,通过活化 Akt 通路,增加 IGF-1 受体的活性,并与 IGF-1 受体结合,促进细胞的增生和甘油三酯等中性脂质的积累^[47]。而阿奇霉素在抑制炎症的基础上,又可诱导睑板腺细胞的增生,上调 p-Akt 的含量,增加睑板腺上皮细胞中甘油三酯、游离胆固醇和磷脂的含量,促进脂质聚集以及溶酶体形成增多,进一步对眼表起到保护作用^[46]。

综上所述,目前临床上干眼治疗药物的局限性和副作用促使干眼新型干预措施的研究不断进展。现阶段干眼新型干预措施主要集中在对抗氧化应激、抗炎以及增加泪膜稳定性三个方面,而对于 MGD 的干预措施则以促进睑板腺细胞的增生和存活,增强脂质分泌为主要作用机制。

参 考 文 献

- [1] Tsubota K, Yokoi N, Shimazaki J, et al. New perspectives on dry eye definition and diagnosis: a consensus report by the Asia Dry Eye Society. *Ocul Surf*, 2017, 15(1): 65-76.
- [2] Man REK, Veerappan AR, Tan SP, et al. Incidence and risk factors of symptomatic dry eye disease in Asian Malays from the Singapore Malay Eye Study. *Ocul Surf*, 2017, 15(4): 742-748.
- [3] Liu H, Begley C, Chen M, et al. A link between tear instability and hyperosmolarity in dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50(8): 3671-3679.
- [4] Parra A, Gonzalez-Gonzalez O, Gallar J, et al. Tear fluid hyperosmolality increases nerve impulse activity of cold thermoreceptor endings of the cornea. *Pain*, 2014, 155(8): 1481-1491.
- [5] 何欢, 刘祖国, 林志荣, 等. 普拉洛芬治疗苯扎氯铵诱导小鼠干眼的研究. *中华眼科杂志*, 2012, 48(1): 33-40.
- [6] Miljanovic B, Trivedi KA, Dana MR, et al. Relation between dietary n-3 and n-6 fatty acids and clinically diagnosed dry eye syndrome in women. *Am J Clin Nutr*, 2005, 82(4): 887-893.
- [7] Pflugfelder SC, Geerling G, Kinoshit S, et al. Management and therapy of dry eye disease: report of the Management and Therapy Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf*, 2007, 5(2): 163-178.
- [8] Li DQ, Shang TY, Kim HS, et al. Regulated expression of collagenases MMP-1, -8, and -13 and stromelysins MMP-3, -10, and -11 by human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 44(7): 2928-2936.
- [9] Barabino S, Chen Y, Chauhan S, et al. Ocular surface immunity: homeostatic mechanisms and their disruption in dry eye disease. *Prog Retin Eye Res*, 2012, 31(3): 271-285.
- [10] Kam WR, Liu Y, Ding J, et al. Do cyclosporine A, an IL-1 receptor antagonist, uridine triphosphate, rebamipide, and/or bimatoprost regulate human meibomian gland epithelial cells?. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(10): 4287-4294.

- [11] Zode GS, Sharma AB, Lin X, et al. Ocular-specific ER stress reduction rescues glaucoma in murine glucocorticoid-induced glaucoma. *J Clin Invest*, 2014, 124(5): 1956-1965.
- [12] Ding J, Kam WR, Dieckow J, et al. The influence of 13-cis retinoic acid on human meibomian gland epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(6): 4341-4350.
- [13] Jones L, Downie LE, Korb D, et al. TFOS DEWS II management and therapy report. *Ocul Surf*, 2017, 15(3): 575-628.
- [14] Sawazaki R, Ishihara T, Usui S, et al. Diclofenac protects cultured human corneal epithelial cells against hyperosmolarity and ameliorates corneal surface damage in a rat model of dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(4): 2547-2556.
- [15] Hua X, Su Z, Deng R, et al. Effects of L-carnitine, erythritol and betaine on pro-inflammatory markers in primary human corneal epithelial cells exposed to hyperosmotic stress. *Curr Eye Res*, 2015, 40(7): 657-667.
- [16] Yang T, Zhang A, Honegger M, et al. Hypertonic induction of COX-2 in collecting duct cells by reactive oxygen species of mitochondrial origin. *J Biol Chem*, 2005, 280(41): 34966-34973.
- [17] Behndig A, Svensson B, Marklund SL, et al. Superoxide dismutase isoenzymes in the human eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1998, 39(3): 471-475.
- [18] Li J, Deng R, Hua X, et al. Blueberry component pterostilbene protects corneal epithelial cells from inflammation via anti-oxidative pathway. *Sci Rep*, 2016, 6: 19408.
- [19] Pierre N, Barbé C, Gilson H, et al. Activation of ER stress by hydrogen peroxide in C2C12 myotubes. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 450(1): 459-463.
- [20] Duan Z, Zhao J, Fan X, et al. The PERK-eIF2 α signaling pathway is involved in TCDD-induced ER stress in PC12 cells. *Neurotoxicology*, 2014, 44: 149-159.
- [21] Martín-Pérez R, Palacios C, Yerbes R, et al. Activated ERBB2/HER2 licenses sensitivity to apoptosis upon endoplasmic reticulum stress through a PERK-dependent pathway. *Cancer Res*, 2014, 74(6): 1766-1777.
- [22] Wang P, Sheng M, Li B, et al. High osmotic pressure increases reactive oxygen species generation in rabbit corneal epithelial cells by endoplasmic reticulum. *Am J Transl Res*, 2016, 8(2): 860-870.
- [23] Kim CE, Oh HN, Lee JH, et al. Effects of chondrocyte-derived extracellular matrix in a dry eye mouse model. *Mol Vis*, 2015, 21: 1210-1223.
- [24] Thompson JE, Phillips RJ, Erdjument-Bromage H, et al. I kappa B-beta regulates the persistent response in a biphasic activation of NF-kappa B. *Cell*, 1995, 80(4): 573-582.
- [25] Erdinest N, Shmueli O, Grossman Y, et al. Anti-inflammatory effects of alpha linolenic acid on human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53(8): 4396-4406.
- [26] Wang C, Shi X, Chen X, et al. 17- β -estradiol inhibits hyperosmolarity-induced proinflammatory cytokine elevation via the p38 MAPK pathway in human corneal epithelial cells. *Mol Vis*, 2012, 18: 1115-1122.
- [27] Sosne G, Rimmer D, Kleinman HK, et al. Thymosin beta 4: a potential novel therapy for neurotrophic keratopathy, dry eye, and ocular surface diseases. *Vitam Horm*, 2016, 102: 277-306.
- [28] Chen GY, Nuñez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10(12): 826-837.
- [29] Wagoner MD. Chemical injuries of the eye: current concepts in pathophysiology and therapy. *Surv Ophthalmol*, 1997, 41(4): 275-313.
- [30] Oh JY, Choi H, Lee RH, et al. Identification of the HSPB4/TLR2/NF- κ B axis in macrophage as a therapeutic target for sterile inflammation of the cornea. *EMBO Mol Med*, 2012, 4(5): 435-448.
- [31] Yusifov TN, Abduragimov AR, Narsinh K, et al. Tear lipocalin is the major endonuclease in tears. *Mol Vis*, 2008, 14: 180-188.
- [32] Napirei M, Ricken A, Eulitz D, et al. Expression pattern of the deoxyribonuclease 1 gene: lessons from the Dnas1 knockout mouse. *Biochem J*, 2004, 380(Pt 3): 929-937.
- [33] Sonawane S, Khanolkar V, Namavari A, et al. Ocular surface extracellular DNA and nuclease activity imbalance: a new paradigm for inflammation in dry eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53(13): 8253-8263.
- [34] Corrales RM, Villarreal A, Farley W, et al. Strain-related cytokine profiles on the murine ocular surface in response to desiccating stress. *Cornea*, 2007, 26(5): 579-584.
- [35] Min JH, Lee CH, Ji YW, et al. Activation of Dll4/Notch signaling and hypoxia-inducible factor-1 alpha facilitates lymphangiogenesis in lacrimal glands in dry eye. *PLoS One*, 2016, 11(2): e0147846.
- [36] Fatima A, Culver A, Culver F, et al. Murine Notch1 is required for lymphatic vascular morphogenesis during development. *Dev Dyn*, 2014, 243(7): 957-964.
- [37] Niessen K, Zhang C, Ridgway JB, et al. The Notch1-Dll4 signaling pathway regulates mouse postnatal lymphatic development. *Blood*, 2011, 118(7): 1989-1997.
- [38] Leonard BC, Yañez-Soto B, Raghunathan VK, et al. Species variation and spatial differences in mucin expression from corneal epithelial cells. *Exp Eye Res*, 2016, 152: 43-48.
- [39] Bartlett JA, Bartlett J, Gakhar L, et al. PLUNC: a multifunctional surfactant of the airways. *Biochem Soc Trans*, 2011, 39(4): 1012-1016.
- [40] Schicht M, Rausch F, Beron M, et al. Palate lung nasal clone (PLUNC), a novel protein of the tear film: three-dimensional structure, immune activation, and involvement in dry eye disease (DED). *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(12): 7312-7323.
- [41] Petersen OH, Tepikin AV. Polarized calcium signaling in exocrine gland cells. *Annu Rev Physiol*, 2008, 70: 273-299.
- [42] Yang YM, Park S, Ji H, et al. DA-6034 induces [Ca²⁺]_i increase in epithelial cells. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2014, 18(2): 89-94.
- [43] Macdonald BT, Semenov MV, He X. SnapShot: Wnt/ β -cate-

- nin signaling. *Cell*, 2007, 131(6): 1204.
- [44] Qin L, Pei C, Kang QY, et al. Effect of dihydrotestosterone on the expression of mucin 1 and the activity of Wnt signaling in mouse corneal epithelial cells. *Int J Ophthalmol*, 2016, 9(11): 1535-1540.
- [45] Knop E, Knop N, Millar T, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on anatomy, physiology, and pathophysiology of the meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(4): 1938-1978.
- [46] Liu Y, Ding J. The combined effect of azithromycin and insulin-like growth factor-1 on cultured human meibomian gland epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(9): 5596-5601.
- [47] Ding J, Liu Y, Sullivan DA. Effects of insulin and high glucose on human meibomian gland epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(13): 7814-7820.

(收稿日期: 2017-06-15)

· 综述 ·

眼表鳞状上皮化生的研究进展

姜楠 魏荣 邵毅

【摘要】 鳞状上皮化生是具有分泌功能的非角化上皮,因干眼症、热/化学伤等因素,通过 Wnt 信号转导通路、过氧化物酶体增殖物激活物受体、p38-MAPK 信号转导通路等,逐渐被无分泌功能的角化鳞状上皮所取代的病理过程。在眼表,如果不及时治疗,正常结膜上皮被无分泌功能的鳞状上皮所替代,可导致正常结膜上皮的功能丢失,引发眼表的慢性炎症,而新生血管形成又加剧了鳞状上皮化生,致使角膜溃疡甚至角膜混浊,最终导致不同程度的视力损害甚至失明。治疗以局部滴眼、抑制眼表炎性因子等为主。(国际眼科纵览, 2017, 41: 405-408)

【关键词】 鳞状上皮化生;眼表

基金项目: 国家自然科学基金(81460092、81400372、81660158);江西省自然科学基金重大项目(2016ACB21017);江西省青年科学基金(20151BAB215016);江西省重点研发项目(20151BBG70223)

Research progress of ocular surface squamous metaplasia JIANG Nan, WEI Rong, SHAO Yi. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Jiangxi 330006, China
Corresponding author: SHAO Yi, Email: freebee99@163.com

【Abstract】 Squamous metaplasia is a pathological process, in which non-keratinized epithelia with secretory function gradually become non-secretory squamous epithelium. The process is usually caused by factors such as dry eyes or thermal/chemical injuries through Wnt signal transduction pathways or the peroxidase body biological activated receptor, p38 lightning-MAPK signal transduction pathway and so on. In the ocular surface, if not timely treatment, the normal conjunctival epithelium will be replaced by squamous epithelium, which may cause conjunctival epithelia loss of function and chronic inflammation of the ocular surface. The development of new blood vessels will aggravate squamous metaplasia, resulting in corneal ulcer and corneal opacity, eventually leading to visual impairment or even blindness. Treatment includes using local eye drops, suppressing the eye inflammation and so on. (*Int Rev Ophthalmol*, 2017, 41: 405-408)

【Key words】 squamous metaplasia; ocular surface

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81460092, 81400372, 81660158); Natural Science Key Project of Jiangxi Province (20161ACB21017); Youth Science Foundation of Jiangxi Province (20151BAB215016); Technology and Science Foundation of Jiangxi Province (20151BBG70223)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-5803.2017.06.010

作者单位: 330006 江西,南昌大学第一附属医院眼科(姜楠系在读研究生,现在厦门大学眼科研究所)

通信作者: 邵毅, Email: freebee99@163.com

鳞状上皮化生是具有分泌功能的非角化上皮逐渐被无分泌功能的角化鳞状上皮所取代的病理过程^[1]。多种组织上皮如肾盂^[2]、胆囊及宫颈等的黏