

# 结膜杯状细胞内 $Ca^{2+}$ 信号通路对干眼患者黏蛋白分泌影响的研究进展

袁 航, 谢立科, 郝晓凤, 鞠 品

引用: 袁航, 谢立科, 郝晓凤, 等. 结膜杯状细胞内  $Ca^{2+}$  信号通路对干眼患者黏蛋白分泌影响的研究进展. 国际眼科杂志, 2025, 25(5): 792-796.

基金项目: 北京市自然科学基金面上项目 (No. 7242263); 首都卫生发展科研专项重点攻关项目 (No. 首发 2020-1-4181)

作者单位: (100040) 中国北京市, 中国中医科学院眼科医院

作者简介: 袁航, 在读博士研究生, 研究方向: 中西医结合治疗眼病。

通讯作者: 谢立科, 硕士, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 中西医结合治疗眼病. bjielike@sina.com

收稿日期: 2024-10-17 修回日期: 2025-03-20

## 摘要

干眼是由多因素引起的慢性眼表疾病, 由泪膜不稳定、眼表微环境失衡导致, 可伴有眼表炎症和损伤以及神经感觉异常。泪膜不稳定是其的核心特征。黏蛋白是泪膜的重要组成部分, 具有稳定泪膜的作用, 其分泌减少以及结构的改变引起干眼的发生发展。细胞质内  $Ca^{2+}$  信号是控制外分泌腺分泌水液及酶的关键,  $Ca^{2+}$  信号减少可引起干眼。结膜杯状细胞是分泌黏蛋白的主要细胞, 可通过激活细胞内 PLC-IP<sub>3</sub>- $Ca^{2+}$  通道、RyRs 通道、cAMP 信号通路、P2X 受体、BLT1 和 ChemR23 受体、胆碱能受体、ALX 信号通路等增加  $Ca^{2+}$  的含量, 加速黏蛋白颗粒的补充, 从而减轻干眼症状,  $Ca^{2+}$  信号通路可能为治疗干眼的重要靶点。文章对黏蛋白在干眼中的作用及  $Ca^{2+}$  信号对结膜杯状细胞的黏蛋白分泌的影响进行综述。

关键词: 干眼; 结膜杯状细胞; 黏蛋白;  $Ca^{2+}$  信号通路

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2025.5.18

## Progress in the effects of $Ca^{2+}$ signaling pathway in conjunctival goblet cells on mucin secretion in dry eye patients

Yuan Hang, Xie Like, Hao Xiaofeng, Ju Pin

**Foundation items:** General Program of Beijing Natural Science Foundation (No. 7242263); Key Research Project of the Capital Health Development Scientific Research Special Program (No. 2020-1-4181)

Eye Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100040, China

**Correspondence to:** Xie Like. Eye Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100040, China. bjielike@sina.com

Received: 2024-10-17 Accepted: 2025-03-20

## Abstract

• Dry eye is a chronic ocular surface disease caused by multiple factors. It is caused by the instability of tear film and the imbalance of the microenvironment of ocular surface, and may be accompanied by ocular surface inflammation, damage, and abnormal nerve sensation. The instability of tear film is its core characteristic. Mucin is an important component of the tear film and plays a role in stabilizing the tear film. The reduction of its secretion and the change of its structure lead to the occurrence and development of dry eye. The intracellular  $Ca^{2+}$  signal is the key to controlling the secretion of water and enzymes by exocrine glands. A decrease in the  $Ca^{2+}$  signal can cause dry eye. Conjunctival goblet cells are the main cells that secrete mucin. By activating the intracellular PLC-IP<sub>3</sub>- $Ca^{2+}$  pathway, RyRs pathway, cAMP signaling pathway, P2X receptor, BLT1 and ChemR23 receptors, cholinergic receptor, and ALX signaling pathway, the content of  $Ca^{2+}$  can be increased, and the replenishment of mucin granules can be accelerated, thereby relieving the symptoms of dry eye. The  $Ca^{2+}$  signaling pathway may be an important target for the treatment of dry eye. This article reviews the role of mucin in dry eye and the influence of the  $Ca^{2+}$  signal on the secretion of mucin by conjunctival goblet cells.

• **KEYWORDS:** dry eye; conjunctival goblet cells; mucin;  $Ca^{2+}$  signaling pathway

**Citation:** Yuan H, Xie LK, Hao XF, et al. Progress in the effects of  $Ca^{2+}$  signaling pathway in conjunctival goblet cells on mucin secretion in dry eye patients. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2025, 25(5): 792-796.

## 0 引言

干眼为多因素引起的慢性眼表疾病, 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, 可伴有眼表炎症反应、组织损伤及神经异常, 造成眼部多种不适症状和(或)视功能障碍<sup>[1]</sup>。亚洲干眼协会认为泪膜不稳定是干眼的核心特征。炎症、泪液高渗、干燥环境、睑板腺功能障碍、衰老、角膜接触镜的佩戴、屈光手术、结膜松弛以及长时间使用视频显示终端瞬目次数减少、眼睑闭合不全等因素均会影响泪膜的黏蛋白层、水液层和脂质层中的一层或多层, 引起泪膜不稳定<sup>[2-3]</sup>。黏蛋白由结膜杯状细胞、角结膜上皮细胞及泪腺细胞分泌, 是泪膜的重要组成部分, 其进入微环境与水结合形成黏液-水凝胶, 有助于维持泪膜稳态, 黏蛋白的结构、表达模式的改变与干眼的致病过程密切相关<sup>[4]</sup>。

$Ca^{2+}$ 是一种普遍且多能的细胞信号分子,可控制胞内多个不同的过程。胞质  $Ca^{2+}$  信号对于控制外分泌腺液体和酶的分泌至关重要, $Ca^{2+}$  信号通路通过细胞质中  $Ca^{2+}$  水平的升高和降低进行控制。细胞质中的  $Ca^{2+}$  水平的调节以内质网为中心,通过与线粒体、溶酶体等细胞器以及质膜协调互作,共同维持细胞内  $Ca^{2+}$  稳态<sup>[5-6]</sup>。有研究表明  $Ca^{2+}$  稳态失衡可导致泪腺疾病或角膜上皮损伤延迟愈合<sup>[7-8]</sup>,激活电压门控  $Ca^{2+}$  通道 (voltage-gated calcium channels, VGCCS) 可加速黏蛋白颗粒的补充<sup>[9]</sup>。本文对黏蛋白在干眼中的作用及  $Ca^{2+}$  信号对结膜杯状细胞的黏蛋白分泌的影响进行综述。

## 1 黏蛋白的分类和作用及与干眼的关系

### 1.1 黏蛋白的分类及作用

黏蛋白由高度糖基化的亲水蛋白家族组成,可分为跨膜型黏蛋白和分泌型黏蛋白,其中分泌型黏蛋白又可分为成胶型黏蛋白和可溶性黏蛋白<sup>[10]</sup>。

#### 1.1.1 跨膜型黏蛋白

跨膜型黏蛋白是一种单体黏蛋白,包括 MUC1、MUC4、MUC13、MUC15、MUC16、MUC17、MUC20,具有较短的胞质尾区和嵌入上皮细胞脂质双分子层的跨膜结构,主要在角膜和结膜上皮中表达<sup>[11]</sup>,具有维持泪膜稳定<sup>[12]</sup>,降低泪液的蒸发<sup>[13]</sup>,防止细菌感染、抵御感染因子和外来颗粒,维持上皮完整性<sup>[12,14]</sup>以及信号传导等作用。

#### 1.1.2 分泌型黏蛋白

成胶型黏蛋白主要包括 MUC5AC、MUC2、MUC19,其在黏蛋白主干的 N 端和 C 端有多种富半胱氨酸结构<sup>[11]</sup>。MUC5AC 由结膜杯状细胞分泌,是眼表最丰富的成胶型黏蛋白<sup>[15]</sup>,其可使泪层更容易流动,从而防止持续高黏度可能对角膜上皮造成的损伤<sup>[16]</sup>,并能够消除碎片和病原体。可溶性黏蛋白包括 MUC7 和 MUC9,是一种可溶性单体分泌型黏蛋白,主要由泪腺细胞、结膜上皮鳞状细胞分泌<sup>[9]</sup>。

### 1.2 黏蛋白与干眼的关系

干眼是一种慢性炎症性疾病,是眼表免疫稳态失衡的结果。泪液渗透压的升高可引起眼表细胞形态学的改变,触发眼表炎症的级联反应,还可造成分泌黏蛋白的杯状细胞丢失,从而加剧泪膜的不稳定性,并进一步提高泪膜的高渗透压,形成一个闭合的恶性循环<sup>[17]</sup>。当眼表高渗透压破坏角结膜上皮结构,可造成杯状细胞密度降低和 MUC5AC 表达水平下降,导致泪膜稳定性下降<sup>[18]</sup>。有研究<sup>[19]</sup>表明结膜杯状细胞密度下降、MUC5AC 分泌减少与干眼严重程度密切相关。Zhang 等<sup>[20]</sup>发现干眼患者中的 MUC5AC 表达与 OSDI 呈负相关,与 TBUT 呈正相关。欧阳维杰等<sup>[21]</sup>在研究中发现轻中度干眼患者结膜黏蛋白 MUC1 与 MUC16 mRNA 表达水平升高,根据 OSDI 症状分级,轻中度干眼以 MUC1 表达升高为主,重度干眼主要以 MUC16 表达升高为主。MUC1 mRNA 表达与患者 TBUT、角结膜染色评分等体征相关,MUC16 mRNA 表达与患者的生活质量,如视网膜模糊症状评分、阅读时症状加重评分、开车影响程度评分、使用计算机及看电视影响程度评分相关。Choi 等<sup>[22]</sup>通过结膜印记细胞检查分析正常组和干眼组跨膜型蛋白的表达,发现干眼组 MUC1 的表达最高,MUC4 表达高于正常组,MUC16 的表达低于正常组(均  $P < 0.0001$ )。

在干眼早期眼表系统会产生多种适应性机制,如增加

眨眼频率、产生泪液、增加黏蛋白释放等,当触发副交感神经时结膜杯状细胞向细胞外释放黏蛋白颗粒,黏蛋白进入微环境与水结合形成黏液-水凝胶,稳定眼表泪膜<sup>[9]</sup>。跨膜型黏蛋白上调表达可能由炎症介质诱导的黏液丢失区域的补偿性反应,疾病的后期才发生结膜上皮细胞、杯状细胞数量减少和黏蛋白分泌的异常<sup>[23]</sup>。因此,黏蛋白水平可能会随着疾病的进展而变化,早期可能为代偿性黏蛋白分泌增加,在疾病的慢性阶段黏蛋白分泌减少。

## 2 $Ca^{2+}$ 信号通路对结膜杯状细胞黏蛋白分泌的调节作用

### 2.1 胞内 $Ca^{2+}$ 信号通路的分子机制

细胞为了生存和发挥功能必须正确地识别和响应各种胞外刺激,这些胞外刺激主要由第一信使感知。第一信使作为细胞间通讯的信号分子不进入细胞内,通过与特定的细胞受体结合,激活胞内的信号系统,胞内的信号由第二信使介导,其中包括环腺苷酸、环鸟苷酸、 $Ca^{2+}$ 、肌醇三磷酸等。 $Ca^{2+}$  是胞内最普遍、最重要的信使物质之一,参与了胞内多种生理活动,其在内质网和线粒体中分布较多,因此内质网和线粒体被称为“钙库”。 $Ca^{2+}$  作为细胞信使的基础是胞浆与胞内钙库或胞外  $Ca^{2+}$  之间存在浓度梯度差。当某种刺激使胞内  $Ca^{2+}$  浓度大幅度增加时, $Ca^{2+}$  与蛋白受体结合并将信号传递给下游通路。质膜、液泡膜、内质网膜、质体、线粒体上都存在跨膜的  $Ca^{2+}$  电化学梯度。

### 2.2 $Ca^{2+}$ 信号通路促进结膜杯状细胞分泌黏蛋白的作用机制

$Ca^{2+}$  减少与干眼密切相关,动物实验发现 IP3R 同工酶 2 和 3 的蛋白水平降低,IP3R 介导的  $Ca^{2+}$  释放减少,导致小鼠干眼形成<sup>[24]</sup>。泪膜中的黏蛋白主要由结膜杯状细胞分泌, $Ca^{2+}$  是结膜杯状细胞中黏蛋白分泌的有效刺激剂。

#### 2.2.1 激活磷脂酶 C-肌醇 1,4,5-三磷酸- $Ca^{2+}$ 通道

$Ca^{2+}$  信号级联是一系列复杂的分子机制,它将细胞外化学和机械刺激转导为从细胞内储存的  $Ca^{2+}$  或外环境的  $Ca^{2+}$  流入。通常化学刺激(激素、中性粒细胞递质、外源性物质)与 G 蛋白耦联受体结合激活磷脂酶 C (phospholipase C, PLC),活化的 PLC 催化磷脂酰肌醇二磷酸 (phosphatidylinositol bisphosphate, PIP2) 分解为肌醇 1,4,5-三磷酸 (trisphosphate, IP3) 和二酰基甘油 (diacylglycerol, DAG)。IP3 与内质网膜上的肌醇三磷酸受体 (inositol triphosphate receptors, ITPRS) 结合,触发  $Ca^{2+}$  从内质网释放,使  $Ca^{2+}$  局部增高进而调节大量效应因子的功能,包括其他离子通道、 $Ca^{2+}$  调节酶、细胞骨架蛋白和转录因子<sup>[25]</sup>。Takano 等<sup>[26]</sup>发现外分泌细胞受到刺激后可通过 IP3 刺激  $Ca^{2+}$  增加,且  $Ca^{2+}$  信号可在临近的细胞传播。蛋白膜联蛋白 A1 (annexin A1, AnxA1) 是一种促进炎症消退的介质,其通过激活 PLC 信号通路以增加  $Ca^{2+}$  浓度并刺激结膜杯状细胞分泌黏蛋白<sup>[27]</sup>。分解素 (resolvins, Rvs) 是从炎症渗出物中分离出来一种物质。Botten 等<sup>[28-29]</sup>进行 RvD2 对结膜杯状细胞作用的研究中发现其可激活 PLC 通路,使 PLC 水解成 IP3 和 DAG,IP3 与内质网上的受体结合释放储存在细胞内的  $Ca^{2+}$ ,增加黏蛋白的分泌。

P2Y 家族与特定的 G 蛋白耦联,其中 P2Y2 受体与 Gq 耦连,激活该受体可刺激 PLC 和 IP3 增加,从而引起  $Ca^{2+}$  从内质网中释放,增加黏蛋白和水的分泌。有研究<sup>[30]</sup>

发现 P2Y2 受体、P2Y4 受体和 P2Y6 受体存在于大鼠结膜杯状细胞中, Fjærøll 等<sup>[30]</sup>通过体外实验证实 P2Y 受体表达增加可使  $Ca^{2+}$  浓度从  $486 \pm 85$  nmol/L 上升至  $1202 \pm 102$  nmol/L, 并诱导黏蛋白分泌, 有助于泪膜稳定, 可作为治疗干眼的新靶点。DA-6034 属于黄酮类化合物, Lee 等<sup>[31]</sup>研究发现其可通过 P2Y 受体刺激  $Ca^{2+}$  升高诱导黏蛋白基因表达以及分泌细胞数量增加, 从而引起黏蛋白分泌增加。地夸磷索钠 (diquafosol tetrasodium, DQS) 是一种嘌呤能 P2Y2 受体激动剂, 临床报告<sup>[32]</sup>表明 DQS 滴眼液与人工泪液相比可以显著增加泪液中的脂质层厚度 ( $P < 0.05$ ) 且延长泪膜破裂时间 ( $P < 0.001$ ), Endo 等<sup>[33]</sup>发现 DQS 可能通过 P2Y2 受体增加细胞内的  $Ca^{2+}$  信号通路, 从而促进了分泌细胞成熟及总胆固醇的释放。

**2.2.2 Ryanodine 通道** Ryanodine 受体 (ryanodine receptors, RyRs) 主要位于细胞肌浆/内质网上, 受  $Ca^{2+}$ 、 $Mg^{2+}$ 、三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP)、蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA)、环状 ADP-核糖 (cyclic ADP-ribose, cADPr) 和钙调素等多种离子和活性分子调控, 属于 IP3Rs 相关的家族。它们受细胞质  $Ca^{2+}$  的升高所控制, 这一过程被称为钙诱发性钙释放 (calcium-induced calcium release, CICR), 是引起各种细胞再生  $Ca^{2+}$  波的机制<sup>[34]</sup>。目前 RyRs 调节  $Ca^{2+}$  的功能主要在肌肉、心肌、神经细胞中进行研究。Yang 等<sup>[4]</sup>发现 DA-6034 可通过 RyRs 增加细胞内  $Ca^{2+}$ , 改善人结膜上皮细胞分泌黏蛋白。Fjærøll 等<sup>[35]</sup>发现 ATP 和苯甲酰-ATP (benzoylbenzoyl-ATP, BzATP) 可诱导大鼠结膜杯状细胞中的游离胞质  $Ca^{2+}$  浓度增加引起黏蛋白分泌, 单独采用 RyR 受体抑制剂可降低  $Ca^{2+}$  浓度, 抑制剂浓度增加可诱导结膜杯状细胞死亡; 通过定量逆转录聚合酶链式反应 (quantitative reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR) 可在结膜杯状细胞内检测到 RyR3 的 mRNA, 但其仅在大鼠结膜杯状细胞中的表达有统计学意义 ( $P < 0.001$ )。因此 RyR3 为结膜杯状细胞中  $Ca^{2+}$  的重要调控因子, 但其是否在人结膜杯状细胞中表达仍需进一步证实。

**2.2.3 环磷酸腺苷信号通路** 环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 和  $Ca^{2+}$  信号通路之间存在大量的交互作用。线粒体内  $Ca^{2+}$  的升高激活可溶性腺苷环化酶, 从而导致线粒体基质中  $Ca^{2+}$  依赖性的 cAMP 形成, cAMP 的形成增强了细胞质  $Ca^{2+}$  向线粒体基质的转移<sup>[36]</sup>。活化的 PKA 可使具有多种细胞功能的靶蛋白发生磷酸化, 例如其可直接使 IP3R 磷酸化, 从而释放细胞内  $Ca^{2+}$  浓度。cAMP 还能通过激活 GTPaseRap2B, 在不依赖 PKA 和 PLC 的情况下, 激活 IP3R 等蛋白, 从而使内质网释放  $Ca^{2+}$ ; 升高的  $Ca^{2+}$  会刺激黏蛋白的分泌。Botten 等<sup>[28]</sup>证实 cAMP 在结膜杯状细胞黏蛋白分泌中具有直接作用。RvD2 可增加 cAMP 以激活 PKA, PKA 抑制剂干预后  $Ca^{2+}$  浓度降低了  $89.6\% \pm 1.8\%$  ( $P = 0.03$ ), 结膜杯状细胞的黏蛋白分泌减少了  $92.8\% \pm 17.6\%$  ( $P = 0.04$ ), 进而证实 PKA 可增加  $Ca^{2+}$  浓度并诱导黏蛋白分泌。

**2.2.4 P2X 受体** P2X 受体是由 3 个亚基形成的 ATP 门控非选择性阳离子通道, 激活时会增加细胞对  $Ca^{2+}$ 、 $Na^{+}$  和  $K^{+}$  的通透性。P2X 受体作为胞吐作用和细胞分泌的调节因子, 受到越来越多的关注。有研究表明在 P2X4 受体在

分泌性气道上皮细胞, 尤其是在杯状细胞中表达, 且 P2X4 受体的激活会增强 ATP 诱导的细胞内  $Ca^{2+}$  升高, 增加黏蛋白分泌<sup>[37]</sup>。Fjærøll 等<sup>[38]</sup>认为 P2X 受体均存在于大鼠结膜杯状细胞中, 但只有激活 P2X4 受体可增加  $Ca^{2+}$  浓度引起黏蛋白分泌, 有助于泪膜稳态和预防眼表疾病。

**2.2.5 BLT1 和 ChemR23 受体** BLT1 是一种独特的 G 蛋白偶联受体, 其胞内结构域的 C 端尾部并非半胱氨酸残基, 而是具有一个螺旋结构域, 该结构域在促炎症介质白三烯 B4 (leukotriene B4, LTB4) 结合后会致使 BLT1 失活。研究发现 LTB4 的主要信号通路是 Gi/o 样通路, 该通路可激活 PLC 并释放 IP3, 从而使细胞内  $Ca^{2+}$  升高, 同时 Gq 类亚基也与 BLT1 受体相关联<sup>[39]</sup>。ChemR23 受体同样是一种 Gi/o 偶联受体, 它能抑制腺苷酸环化酶、升高  $Ca^{2+}$  并激活 p44/p42 丝裂原活化蛋白激酶 (ERK1/2)<sup>[40]</sup>。动物实验研究已证实 RVE1 可防止干眼炎症进展, 体外细胞实验研究发现其可通过 ChemR23 受体、BLT1 受体来增加  $Ca^{2+}$  浓度, 刺激结膜杯状细胞分泌黏蛋白<sup>[41]</sup>。

**2.2.6 胆碱能受体** 在正常情况下, 结膜杯状细胞分泌受到传出副交感神经系统的神经控制。有研究发现干扰素  $\gamma$  引起干眼黏蛋白缺乏的机制除通过阻断细胞增殖及刺激细胞凋亡引起结膜杯状细胞的减少外, 还通过阻断胆碱能受体激动剂介导的  $Ca^{2+}$  增加引起正常结膜杯状细胞细胞黏蛋白分泌减少<sup>[42]</sup>。胆碱能受体激动剂通过激活 G 蛋白——Gaq/11 传递信号, 进而激活 PLC-IP3- $Ca^{2+}$  通道, 提高细胞内  $Ca^{2+}$  浓度并激活细胞外调节激酶 ERK1/2, 增加高分子量糖缀合物, 如 MUC5AC 的分泌。Hodges 等<sup>[43]</sup>发现结膜杯状细胞中表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 可增加  $Ca^{2+}$  并激活 EGK1/2 刺激黏蛋白分泌, 这种作用机制与胆碱能激动剂类似。胆碱能激动剂激活毒蕈碱受体 1、2 和 3, 触发解聚素金属蛋白酶 (metalloproteinase, ADAM) 17, ADAM17 通过胞外域脱落, 释放出 EGF, 其激活 EGF 受体会增加细胞内  $Ca^{2+}$  浓度, 并诱导 ERK1/2 的活性, 从而刺激黏蛋白的分泌。Kaye 等<sup>[44]</sup>发现 RvD1 通过激活 EGF 受体增加  $Ca^{2+}$ , 从而激活 ERK1/2 并刺激黏蛋白分泌。

**2.2.7 ALX 信号通路** 在结膜杯状细胞内, ALX 信号通路激活可以激活磷脂酶 (PL) D、PLC 和 PLA2。PLD 激活 PKC; PLC 引起 DAG 和 IP3 的产生, DAG 激活 PKC, 而 IP3 引起  $Ca^{2+}$  从细胞内储存中释放, 激活 ERK 1/2; PLA2 可直接引起  $Ca^{2+}$  的释放。细胞内激活 CICR/钙调蛋白激酶的通路均会引起黏蛋白分泌。Hodges 等<sup>[45]</sup>发现脂氧素 A4 (lipoxin A4, LXA4) 通过 ALX 信号通路激活 PLC、PLD 和 PLA2 以及下游分子 PKC、ERK 1/2 和  $Ca^{2+}$ /钙调蛋白依赖性激酶, 以增加  $Ca^{2+}$  浓度和黏蛋白分泌, 结膜杯状细胞可对 LXA4 做出反应以维持眼表的稳态。LXA4 可能是治疗干眼症的一种新方法。

### 3 小结

黏蛋白具有维持泪膜稳定的功能, 其分泌减少可导致泪膜不稳定从而引起干眼的发生发展, 因此促进黏蛋白的分泌是干眼的治疗方式之一。泪膜内的成胶型黏蛋白主要为结膜杯状细胞分泌,  $Ca^{2+}$  作为重要的第二信使可促进黏蛋白的产生, 达到稳定泪膜、治疗干眼的目的。激活  $Ca^{2+}$  信号通路的上游通路及受体较多, 如 PLC-IP3- $Ca^{2+}$  通

道、RyRs 通道、cAMP 信号通路、P2X 受体、BLT1 和 ChemR23 受体、胆碱能受体、ALX 信号通路等。目前针对 Ca<sup>2+</sup> 信号通路促进黏蛋白分泌治疗干眼的研究较少,干预的药物多为促炎症消退介质,且多为动物及体外研究,尚未进行临床研究,不能确定其治疗干眼的疗效。因此针对黏蛋白缺乏型干眼,Ca<sup>2+</sup> 信号通路及其上游通路均为治疗的重要靶点,并可根据此机制进行新药研发。

**利益冲突声明:** 本文不存在利益冲突。

**作者贡献声明:** 袁航论文选题与修改,初稿撰写;鞠品文献检索;谢立科、郝晓凤选题指导,论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

#### 参考文献

[1] 世界中医药学会联合会,彭清华,谢立科. 国际中医临床实践指南 干眼 (2021-12-14). 世界中医药, 2022, 17(16): 2235-2239,2244.

[2] 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). 中华眼科杂志, 2020, 56(6): 418-422.

[3] 程验,刘焱焱,魏苗,等. 泪液渗透压在干眼发病机制中的作用及诊疗进展. 国际眼科杂志, 2023, 23(1): 84-89.

[4] Yang YM, Park S, Ji H, et al. DA-6034 induces [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> Increase in epithelial cells. Korean J Physiol Pharmacol, 2014, 18(2): 89-94.

[5] Kong FY, You HJ, Zheng KY, et al. The crosstalk between pattern-recognition receptor signaling and calcium signaling. Int J Biol Macromol, 2021, 192: 745-756.

[6] Zheng SL, Wang XW, Zhao D, et al. Calcium homeostasis and cancer: insights from endoplasmic reticulum - centered organelle communications. Trends Cell Biol, 2023, 33(4): 312-323.

[7] Kaja S, Hilgenberg JD, Rybalchenko V, et al. Polycystin - 2 expression and function in adult mouse lacrimal acinar cells. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52(8): 5605-5611.

[8] Leiper LJ, Walczysko P, Kucerova R, et al. The roles of calcium signaling and ERK1/2 phosphorylation in a Pax6 +/- mouse model of epithelial wound-healing delay. BMC Biol, 2006, 4: 27.

[9] Puro DG. Impact of P2X<sub>7</sub> purinoceptors on goblet cell function: implications for dry eye. Int J Mol Sci, 2021, 22(13): 6935.

[10] Baudouin C, Rolando M, Benitez Del Castillo JM, et al. Reconsidering the central role of mucins in dry eye and ocular surface diseases. Prog Retin Eye Res, 2019, 71: 68-87.

[11] Gipson IK. Distribution of mucins at the ocular surface. Exp Eye Res, 2004, 78(3): 379-388.

[12] Argüeso P, Guzman-Aranguez A, Mantelli F, et al. Association of cell surface mucins with galectin - 3 contributes to the ocular surface epithelial barrier. J Biol Chem, 2009, 284(34): 23037-23045.

[13] Sweeney DF, Millar TJ, Raju SR. Tear film stability: a review. Exp Eye Res, 2013, 117: 28-38.

[14] Blalock TD, Spurr-Michaud SJ, Tisdale AS, et al. Functions of MUC16 in corneal epithelial cells. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2007, 48(10): 4509-4518.

[15] Ablamowicz AF, Nichols JJ. Concentrations of MUC16 and MUC5AC using three tear collection methods. Mol Vis, 2017, 23: 529-537.

[16] Tiffany JM. The viscosity of human tears. Int Ophthalmol, 1991, 15(6): 371-376.

[17] Baudouin C, Aragona P, Messmer EM, et al. Role of hyperosmolarity in the pathogenesis and management of dry eye disease: proceedings of the OCEAN group meeting. Ocul Surf, 2013, 11(4): 246-258.

[18] 蔡蓉蓉,王艳,徐建江,等. 高渗透压对兔眼表上皮和黏蛋白 5AC 表达的影响. 中华眼科杂志, 2011, 47(3): 252-259.

[19] Portal C, Gouyer V, Gottrand F, et al. Ocular mucins in dry eye disease. Exp Eye Res, 2019, 186: 107724.

[20] Zhang JN, Yan XM, Li HL. Analysis of the correlations of mucins, inflammatory markers, and clinical tests in dry eye. Cornea, 2013, 32(7): 928-932.

[21] 欧阳维杰,刘祖国,孙旭光,等. 首诊干眼患者结膜黏蛋白表达变化及临床意义. 中华实验眼科杂志, 2023, 41(5): 466-473.

[22] Choi M, Tichenor AA. Regional conjunctival differences in glycocalyx mucin expression in dry eye and normal subjects. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2024, 65(2): 20.

[23] Gipson IK, Spurr-Michaud SJ, Senchyna M, et al. Comparison of mucin levels at the ocular surface of postmenopausal women with and without a history of dry eye. Cornea, 2011, 30(12): 1346-1352.

[24] Putney JW, Bird GS. Calcium signaling in lacrimal glands. Cell Calcium, 2014, 55(6): 290-296.

[25] Genovese M, Guidone D, Buccrossi M, et al. Pharmacological potentiators of the calcium signaling cascade identified by high-throughput screening. PNAS Nexus, 2023, 2(1): pgac288.

[26] Takano T, Yule DI. Neuronal and hormonal control of Ca<sup>2+</sup> signalling in exocrine glands: insight from *in vivo* studies. J Physiol, 2024, 602(14): 3341-3350.

[27] Lyngstadaas AV, Olsen MV, Bair JA, et al. Pro - resolving mediator annexin A1 regulates intracellular Ca<sup>2+</sup> and mucin secretion in cultured goblet cells suggesting a new use in inflammatory conjunctival diseases. Front Immunol, 2021, 12: 618653.

[28] Botten N, Hodges RR, Li DY, et al. Resolvin D2 elevates cAMP to increase intracellular [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> and stimulate secretion from conjunctival goblet cells. FASEB J, 2019, 33(7): 8468-8478.

[29] Botten N, Hodges RR, Bair J, et al. Resolvin D2 uses multiple Ca<sup>2+</sup>-dependent signaling pathways to stimulate mucin secretion in rat and human conjunctival goblet cells. J Cell Physiol, 2022, 237(10): 3816-3833.

[30] Fjærvoll KA, Fjærvoll HK, Yang ML, et al. Pyrimidinergic P2Y<sub>1</sub>-like nucleotide receptors are functional in rat conjunctival goblet cells. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2025, 66(1): 46.

[31] Lee H, Kim EK, Kim JY, et al. DA-6034 - induced mucin secretion *via* Ca<sup>2+</sup>-dependent pathways through P2Y receptor stimulation. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2014, 55(10): 6565-6574.

[32] Fukuoka S, Arita R. Tear film lipid layer increase after diquafosol instillation in dry eye patients with meibomian gland dysfunction: a randomized clinical study. Sci Rep, 2019, 9(1): 9091.

[33] Endo KI, Sakamoto A, Fujisawa K. Diquafosol tetrasodium elicits total cholesterol release from rabbit meibomian gland cells *via* P2Y<sub>2</sub> purinergic receptor signalling. Sci Rep, 2021, 11(1): 6989.

[34] Shu NK, Wakabayashi S, Nakamura TY. Stimulus - dependent regulation of nuclear Ca<sup>2+</sup> signaling in cardiomyocytes: a role of neuronal calcium sensor-1. PLoS One, 2015, 10(4): e0125050.

[35] Fjærvoll HK, Fjærvoll KA, Yang ML, et al. Purinergic agonists increase [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> in rat conjunctival goblet cells through ryanodine receptor type 3. Am J Physiol Cell Physiol, 2024, 327(3): C830-C843.

[36] Spät A, Szanda G. Mitochondrial cAMP and Ca<sup>2+</sup> metabolism in adrenocortical cells. *Pflügers Arch Eur J Physiol*, 2018, 470(8): 1141-1148.

[37] Winkelmann VE, Thompson KE, Neuland K, et al. Inflammation-induced upregulation of P2X<sub>4</sub> expression augments mucin secretion in airway epithelia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2019, 316(1): L58-L70.

[38] Fjærvoll HK, Fjærvoll KA, Yang ML, et al. Purinergic 2X<sub>4</sub> (P2X<sub>4</sub>), but not P2X<sub>7</sub>, receptors increase cytosolic [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> and stimulate mucin secretion in rat conjunctival goblet cells to maintain ocular surface health. *Exp Eye Res*, 2023, 235:109614.

[39] Saeki K, Yokomizo T. Identification, signaling, and functions of LTB<sub>4</sub> receptors. *Semin Immunol*, 2017, 33:30-36.

[40] Berg V, Sveinbjörnsson B, Bendixsen S, et al. Human articular chondrocytes express ChemR23 and chemerin; ChemR23 promotes inflammatory signalling upon binding the ligand chemerin (21-157). *Arthritis Res Ther*, 2010, 12(6):R228.

[41] Yang ML, Lippestad M, Hodges RR, et al. RvE1 uses the LTB<sub>4</sub> receptor BLT1 to increase [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> and stimulate mucin secretion in cultured rat and human conjunctival goblet cells. *Ocul Surf*, 2020, 18(3):470-482.

[42] García-Posadas L, Hodges RR, Li D, et al. Interaction of IFN-γ with cholinergic agonists to modulate rat and human goblet cell function. *Mucosal Immunol*, 2016, 9(1):206-217.

[43] Hodges RR, Bair JA, Carozza RB, et al. Signaling pathways used by EGF to stimulate conjunctival goblet cell secretion. *Exp Eye Res*, 2012, 103:99-113.

[44] Kaye R, Botten N, Lippestad M, et al. Resolvin D1, but not resolvin E1, transactivates the epidermal growth factor receptor to increase intracellular calcium and glycoconjugate secretion in rat and human conjunctival goblet cells. *Exp Eye Res*, 2019, 180:53-62.

[45] Hodges RR, Li D, Shatos MA, et al. Lipoxin A4 activates ALX/FPR2 receptor to regulate conjunctival goblet cell secretion. *Mucosal Immunol*, 2017, 10(1):46-57.

## 2024 版《中国科技期刊引证报告》核心版眼科期刊主要指标及排名 (以综合评价总分为序)

期刊名称	核心总被引频次		核心影响因子		综合评价总分	
	数值	排名	数值	排名	数值	排名
中华眼科杂志	2013	2	1.328	1	63.8	1
<b>国际眼科杂志</b>	<b>2806</b>	<b>1</b>	<b>1.125</b>	<b>2</b>	<b>58.2</b>	<b>2</b>
眼科新进展	1208	3	0.826	3	52.7	3
中国眼耳鼻喉科杂志	423	7	0.542	7	40.9	4
中华眼科医学杂志电子版	173	11	0.318	10	32.0	5
中华实验眼科杂志	924	4	0.614	5	30.2	6
中华眼底病杂志	684	6	0.549	6	29.1	7
临床眼科杂志	336	8	0.278	11	23.0	8
中华眼视光学与视觉科学杂志	764	5	0.767	4	22.9	9
眼科	292	9	0.323	9	19.8	10
中国斜视与小儿眼科杂志	236	10	0.385	8	13.4	11

摘编自 2024 版《中国科技期刊引证报告》核心版