

基于 Wnt/ β -catenin 通路探讨干眼症的发病机制

董慧,刘佳,赵天祺 综述 赵海霞 审校

(内蒙古医科大学附属医院近视眼激光治疗中心,呼和浩特 010050)

摘要 干眼症是指由各种原因导致的泪液质或量异常、泪膜稳定性下降的慢性眼表炎性疾病,常伴瘙痒、干涩、异物感等眼部不适及视觉功能障碍,若未及时干预,会严重影响患者的生活质量和视觉质量。随着社会生活方式的转变、环境污染加重以及人口老龄化的趋势,干眼症已成为除屈光不正外最常见的眼表疾病。目前,普遍认为干眼症是一种非感染性免疫相关性炎症,但对干眼症所涉及的信号传导通路的了解甚少。不论是由泪液蒸发过快、泪液生成不足,还是黏蛋白缺乏导致的干眼症,眼表组织(角膜/结膜)均不可避免地会发生异常增殖、鳞状上皮化生、启动角膜损伤修复机制、结膜杯状细胞数量减少等病理过程,而 Wnt/ β -catenin 通路已知具有广泛的生物学功能,在细胞增殖、分化及干性维持方面发挥重要作用。因此,该文从这一角度阐述 Wnt/ β -catenin 信号转导通路在干眼症中的发病机制及潜在的实验性治疗方案,旨在为干眼症的治疗提供新靶点,以达到从根源上控制疾病发展的目的。

关键词 干眼症;炎症介质;Wnt/ β -catenin 信号通路;鳞状上皮化生;角膜上皮损伤修复;结膜杯状细胞

中图分类号 R 777.34

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2024)12-2246-06

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.12.025

干眼症是除屈光不正外最常见的眼表疾病,全球约有 30%~50% 的人群患不同程度的干眼症,我国干眼症发病率为 21%~30%^[1]。干眼症极大地影响日常活动(如驾驶、阅读和使用包含显示器的设备)。此外,随着时间的推移,未经治疗的干眼症会出现严重的并发症(眼部炎症、角膜溃疡和视力丧失),变得更加难以控制。2017 年国际泪膜与眼表协会(the Film & Ocular Surface society, TFOS)第二版国际干眼指南(International dry eye workshop, DEWS II)更新了干眼症的定义,认为干眼症是一种多因素共同作用的眼表疾病,以泪膜失稳态并伴有眼部症状为特征,其中泪膜不稳定、泪液高渗透压、眼表炎症和损伤以及神经感觉异常等因素常作为共同发病机制致病^[2]。干眼症常见的眼表上皮组织学特征包括异常增殖和分化、凋亡、上皮屏障功能破坏、结膜杯状细胞密度降低、炎性细胞浸润以及黏蛋白产生减少。近年来,大量动物实验和临床研究发

现各种炎症通路的瀑布式激活在干眼症的发病中起到了关键作用^[3-9]。但对涉及干眼症的炎症通路相关报道较少,作用机制不甚明确,目前公认的与干眼症相关的四种信号转导通路分别为:① 丝裂原活化蛋白酶(mitogen-activated protein kinases, MAPKs)通路,② NF- κ B(nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B)通路,③ Wnt 通路,④ Toll 样受体信号(Toll-like receptor, TLR)通路^[10],均为炎症通路。目前对于 Wnt 信号通路与干眼症相关性的综述极少,因此,该文就 Wnt 通路在干眼发病中的作用机制进行综述,探索其作用靶点对干眼症的临床管理具有指导意义。

1 Wnt 蛋白的结构与功能

Wnt 蛋白是一种由人类的 19 种基因编码的高度保守的分泌型蛋白质,大小约为 40 kDa,其命名来源于果蝇的极性基因“wingless”和人类的原癌基因“*Int1*”,在干细胞更新、细胞增殖、细胞分化以及人体生长发育中起关键作用^[11]。Wnt 蛋白是一种生长因子,与其他生长因子相比,其独特性在于诱导细胞增殖的同时赋予生长组织形状。Wnt 蛋白作为 Wnt/ β -catenin 通路的配体蛋白,其高表达通常与肿瘤等异常增殖疾病有关^[12]。而干眼症也表现为眼表上皮的异常增殖、分化,因此,探究干眼与 Wnt/ β -

2024-08-15 接收

基金项目:国家自然科学基金项目(编号:81460090);内蒙古自治区卫健委医疗卫生科技计划项目(编号:202201332);内蒙古自治区自然科学基金项目(编号:2023LHMS08005)

作者简介:董慧,女,硕士研究生;

赵海霞,女,教授,博士生导师,通信作者, E-mail: nmghhzhx@163.com

catenin 通路的关系十分必要。

2 Wnt/ β -catenin 通路

Wnt 通路根据传导信号的过程中是否依赖 β -catenin 分为两大类:经典途径(依赖 β -catenin)和几种非经典性途径(不依赖 β -catenin)。目前对于经典途径即 Wnt/ β -catenin 通路研究较为透彻,故本文主要介绍干眼症与 Wnt/ β -catenin 通路的相关性。 β -catenin 蛋白是 Wnt/ β -catenin 通路的关键信号分子,参与了细胞外信号向细胞内传递的过程,在丝氨酸/苏氨酸激酶的作用下,丝氨酸第 552 位的 β -catenin 被磷酸化,促使 β -catenin 解离至细胞质和细胞核中,由于细胞质/核中的 β -catenin 浓度不断升高,导致 Wnt/ β -catenin 途径活性升高^[13]。

在多数组织中,Wnt 信号发生在相互接触的相邻细胞之间,当 Wnt 蛋白与靶细胞相互作用时,Wnt 蛋白通过与细胞表面受体结合,进而激活下游瀑布式级联反应。Wnt 蛋白的受体是卷曲蛋白/低密度脂蛋白受体相关蛋白(frizzled/low density lipoprotein-related protein, FZD/LRP)异二聚体复合物,FZD 是 Wnt 信号的主要受体,由七次跨膜蛋白和细胞外 N 端富含半胱氨酸的结构域构成;LRP 是一种长单程跨膜蛋白^[14]。

在没有 Wnt 蛋白配体的情况下,Wnt/ β -catenin 的细胞质水平通过泛素依赖性蛋白酶体降解保持低水平,Wnt 信号通路处于关闭状态,主要由降解复合物参与这一过程。降解复合物由糖原合酶激酶 3 β 、结肠癌抑制因子和轴蛋白构成,该复合物可使 β -catenin 磷酸化,降解复合物通过催化 β -catenin 氨基末端高度保守的丝氨酸/苏氨酸磷酸化来起作用,磷酸化的 β -catenin 专门用于募集 SCF β -TRCP E3-泛素连接酶并随后参与蛋白酶体介导的降解^[15];当 Wnt 蛋白与细胞表面 FZD/LRP 异二聚体复合物结合,使胞内降解复合物解体,从而抑制胞内 β -catenin 的磷酸化过程,进而阻止 β -catenin 的降解,使 β -catenin 在细胞质中不断积累并易位于细胞核,与核内 T 细胞因子/淋巴增强子结合因子转录因子相互作用,激活 Wnt 靶基因,实现生物学效应^[16]。简言之,在缺乏 Wnt 蛋白的情况下,新合成的未磷酸化的 β -catenin 是降解复合物的靶向目标,Wnt 蛋白通过抑制 β -catenin 的磷酸化,进而抑制其降解来发挥作用。Wnt/ β -catenin 信号通路的传导机制见图 1。

3 Wnt/ β -catenin 通路与干眼症发生发展的关系

Wnt 通路是一种基本的生长控制通路,对于维

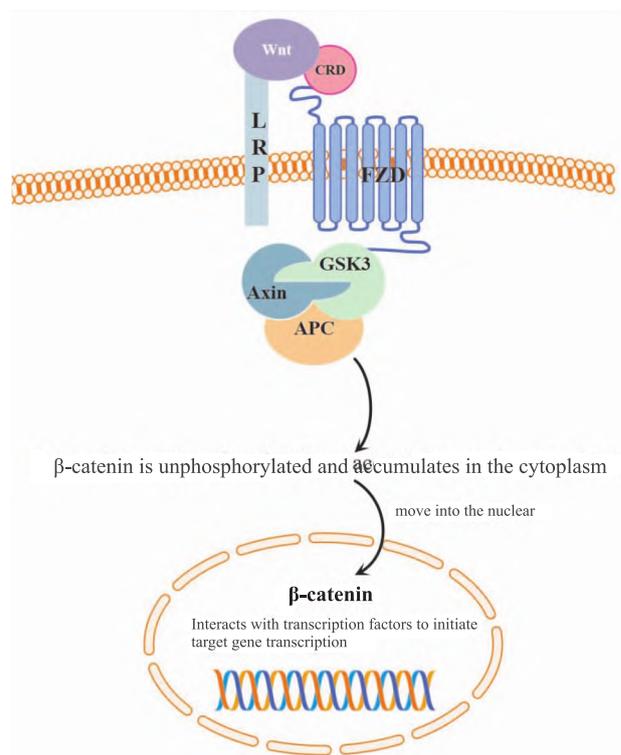


图 1 Wnt/ β -catenin 信号通路的传导机制

Fig. 1 Transduction mechanism of Wnt/ β -catenin signaling pathway transduction

持人体正常生理机能十分必要,该通路的异常激活与结直肠癌、乳腺癌、肺癌、宫颈癌等肿瘤密切相关^[17-18]。并且近视、弱视、湿性年龄相关性黄斑病变、糖尿病视网膜病变等眼部疾病与 Wnt 通路的相关性也相继被报道^[19-21]。此外,Wnt 通路与泪腺发育、结膜杯状细胞的表达、眼表鳞状上皮化生、角膜上皮的损伤修复也密切相关,这为解释 Wnt 通路参与干眼症的发病提供了坚实的理论基础。

3.1 抑制泪腺发育和分泌功能 泪腺是产生泪液的器官,泪液具有保护和润滑眼表的重要功能。泪液缺乏是干眼症的重要原因之一^[22]。Wnt 通路通过影响细胞增殖来调控生长,根据组织和局部环境,可促进或抑制增殖(即正向调控和负向调控)。研究^[23]发现,Wnt/ β -catenin 信号通路参与泪腺发育中成纤维细胞生长因子 10(fibroblast growth factor 10, FGF10)的调控,通过抑制细胞增殖负向调控泪腺的生长发育,进而减弱泪腺的分泌功能,导致泪液生成过少,诱发干眼症。

3.2 参与调控结膜杯状细胞的表达 泪膜的基质层由黏蛋白(又称亲水性糖蛋白)组成,主要由结膜杯状细胞分泌。黏蛋白通过调节表面张力来增强泪膜在角膜上皮的扩散,主要功能包括润滑、维持表面

湿润以及预防感染。众所周知,干眼症常表现为结膜杯状细胞数量减少。小鼠杯状细胞特异性表达一种 Wnt 拮抗剂——Frzb, 研究^[24]表明, *Fezb* 基因敲除鼠的结膜杯状细胞减少, 即缺乏 Wnt 拮抗剂时, Wnt 通路被激活, 结膜杯状细胞数量减少, 反向映证了 Wnt 通路参与干眼症的发病。

Marko et al^[25] 提出一种新的干眼症造模方式, 即敲除 SAM 结构域上皮特异转录因子 (SAM-pointed domain epithelial-specific transcription factor, Spdef)。Spdef 是结膜杯状细胞分化过程中不可或缺的转录因子, 研究^[24]发现, Spdef 缺失的小鼠在所有黏膜 (包括气管支气管、胃肠道、眼表等) 上均缺乏杯状细胞, 眼部表现为轻度干眼症状, 如结膜炎症、炎症介质和应激蛋白的表达增多, 以及角结膜荧光素钠染色阳性, *Fezb* 表达明显下调, Wnt 通路处于活跃状态, 杯状细胞及黏蛋白表达减少。简言之, Spdef 缺失, *Fezb* (Wnt 拮抗剂) 表达下调, 进而激活 Wnt 通路, 导致结膜杯状细胞减少, 泪膜稳定性下降, 诱发干眼症。若 Spdef 或 *Fezb* 表达正常, Wnt 通路处于相对静默状态, 结膜杯状细胞数量正常, 即 Wnt 通路参与调控结膜杯状细胞的表达。

尽管动物模型为理解复杂的干眼症相关变化提供了重要线索, 然而, 体内环境的复杂性使得难以描绘在特定条件下涉及干眼症的某些信号传导途径。从这个角度来看, 离体组织培养可能在理解干眼症的病理机制方面具有优势。由于结膜组织是眼表的主要结构, 且结膜杯状细胞分泌的黏蛋白参与泪膜的形成, 所以结膜组织可作为离体组织干眼模型的选择之一。Lin et al^[26] 通过制作离体结膜组织干眼模型, 发现 Wnt 通路的激活发生在早期模型中, 虽然后期 β -catenin 重新锚定到细胞膜上, 但与健康结膜组织相比, 胞质内 β -catenin 仍处于较高水平, 最终导致细胞核内 β -catenin 聚积, 进而激活下游信号, 产生相关生物学效应。因此, 离体组织培养也得出 Wnt/ β -catenin 通路参与干眼症发病的结论。

3.3 参与角膜上皮的损伤修复 透明、无血管的角膜是形成良好视觉的首要条件, 然而在干眼症发生过程中, 氧化应激和眼表炎症的恶性循环会使角膜上皮反复损伤, 而未受损伤的角膜上皮中, Wnt/ β -catenin 通路处于相对静止状态。在小鼠角膜损伤模型中, 非糖尿病小鼠角膜中原本处于相对静止状态的 Wnt/ β -catenin 通路被激活, 而在糖尿病小鼠角膜中被抑制, 这可能与糖尿病角膜愈合延迟有关^[27]; 有学者^[28] 发现, 胰岛素能够通过增强 Wnt/ β -

catenin 通路促进 I 型糖尿病小鼠的角膜伤口愈合和神经修复, 可见在角膜损伤时, 会激活 Wnt/ β -catenin 通路激活参与其愈合过程。

3.4 参与眼表鳞状上皮化生 炎症和鳞状上皮化生是许多眼表疾病 (干眼症、化学/热灼伤、眼瘢痕性天疱疮等) 常见的病理过程。眼表受到炎症因子持续性刺激可能会诱发角结膜鳞状上皮化生, 并伴随上皮细胞过度增殖。眼表鳞状上皮化生是由于无分泌功能的角化上皮逐步取代有分泌功能的非角化上皮, 导致正常结膜上皮丢失, 丧失基本的生物学功能, 诱发眼表的慢性炎症, 因此, 从某种角度来说, 干眼症也是一种特殊的增殖性疾病。已有实验研究^[29] 表明, 羊膜可能通过抑制 Wnt 信号的传导来抑制结膜鳞状上皮化生; 并且通过角膜结膜鳞状化生模型 (干眼模型) 进一步探索发现干眼模型中 Wnt/ β -catenin 的表达量明显增多^[30], 由此可见, Wnt/ β -catenin 通路参与了干眼症的发病。

3.5 相关临床证据 Sjögren 综合征是一种自身免疫性疾病, 主要累及泪腺和唾液腺, 表现为眼干及口干。有报道^[8] 指出 Sjögren 综合征患者的血清 DKK1 (Wnt 信号通路抑制剂) 的水平降低, 而唾液腺 Wnt1 和 Wnt3a 表达相对较高, 提示 Sjögren 综合征的口干症状可能与 Wnt 蛋白的高表达有关, 间接证明了 Sjögren 综合征与 Wnt 通路的激活具有相关性。有学者发现原发性干燥综合征 (primary Sjögren's syndrome, PSS) 中 Wnt/ β -catenin 信号通路基因多态性的风险, 发现 *LRP5*、*FRZB* 和 *ADIPOQ* 基因多态性与 PSS 风险增加相关^[31]。以上临床研究提示 Wnt/ β -catenin 通路与 Sjögren 综合征患者的口干症状有关。临床上, Sjögren 综合征通常合并有干眼症, 如前文所述, Wnt/ β -catenin 信号通路通过抑制细胞增殖负向调控泪腺的生长发育, 进而削弱泪腺的分泌功能, 导致泪液生成过少, 诱发干眼症。因此, 进一步提示 Wnt 蛋白的表达可能与干眼症有关。

4 靶向 Wnt/ β -catenin 治疗干眼症的潜在策略

干眼症的本质是角膜结膜的非感染性免疫相关性炎症。泪液渗透压升高作为始发因素促使眼表上皮释放炎症因子, 激活下游信号通路, 引发瀑布式级联反应, 导致眼表炎症迁延不愈, 长期慢性的炎症反过来进一步导致泪液渗透压升高和角膜结膜上皮损害。由此可见, 眼表炎症与泪液渗透压升高形成了恶性循环, 共同导致眼表上皮损伤, 因此, 只有打破

这一循环,才是维持泪膜稳态、缓解症状的根本措施。目前干眼症的临床管理以人工泪液和 0.01% 或 0.05% 的环孢素(免疫抑制剂)为主,并未从根本上改善症状。正如前文所述,Wnt 通路在泪腺发育、结膜细胞分泌功能以及角膜上皮的损伤修复等方面均有影响,而 Wnt/ β -catenin 通路是介导干眼症发病的主要炎症通路之一。已有研究^[32]表明,Wnt/ β -catenin 在靶向治疗肿瘤中具有重要意义,关于干眼症的早期实验研究提出,抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路可能为治疗多种类型的干眼症提供一种潜在治疗方案。这一策略的实施有望为干眼症患者开辟新的治疗途径,带来更为乐观的治疗前景。因此,寻找干扰 Wnt 信号传导的方法对于干眼症的临床治疗和管理十分有必要。

4.1 Wnt 抑制因子 1 (Wnt inhibitory factor 1, Wif1) Wif1 是 Wnt/ β -catenin 信号通路的负向调节剂,Wif1 通过直接与各种 Wnt 配体相互作用并抑制它们与膜受体结合从而发挥负向调控作用^[33]。目前,已发现 Wif1 与很多眼部疾病及眼球发育密切相关,如 Wif1 通过下调 AMPK / mTOR 途径来改善糖尿病视网膜病变中的线粒体功能障碍^[34],Wif1 改善氧诱导的视网膜病变小鼠模型中的新生血管形成并减轻光感受器损伤^[35],但 Wif1 在干眼症中的作用尚未见相关报道,仍有待研究。

4.2 雄激素 研究^[21]表明,女性更易罹患干眼症,且随着年龄增长患病风险更大,这提示干眼症的发病可能与性激素水平有关。二氢睾酮(dihydrotestosterone, DHT)是一种雄激素,对雄激素受体(androgen receptor, AR)具有高亲和力。Qin et al^[36]发现,随着 DHT 处理时间延长,眼表黏蛋白 1(MUC1)表达增加,Wnt/ β -catenin 信号通路的活性升高,DHC 通过作用于 AR 来激活 Wnt/ β -catenin 信号通路,达到治疗干眼症的目的。提示在临床上可能通过雄激素作用于 Wnt/ β -catenin 信号通路从而改善干眼症。但值得思考的是,是否存在一种安全有效、副作用较小的雄激素制剂可以用于治疗干眼症。

4.3 丝氨酸蛋白酶抑制剂 眼表直接接触外界环境,十分容易受到氧化损伤,眼表的干燥环境可使眼表的氧化-抗氧化系统失衡,导致活性氧(reactive oxygen species, ROS)升高,这提示氧化应激参与了干眼症的发生发展。有学者^[37]提出一种新型 Wnt 信号通路抑制剂,丝氨酸蛋白酶抑制剂家族的一员——SERPINA3K(SA3K),通过抑制 ROS 系统和 Wnt/ β -catenin 信号传导通路来改善角膜的氧化损

伤,这反向印证了 Wnt/ β -catenin 的激活与角膜氧化损伤的关联性。若 SA3K 能够抑制结膜的氧化损伤,该药便有可能在干眼症的治疗领域占据一席之地。

5 总结与展望

综上,Wnt/ β -catenin 信号通路在细胞增殖、分化和干性维持等方面发挥重要作用,Wnt/ β -catenin 信号通路可能通过抑制泪腺发育和分泌功能、调控结膜杯状细胞的表达、参与角膜上皮的损伤修复、参与眼表鳞状上皮化生等机制参与干眼症的发生发展,靶向 Wnt/ β -catenin 信号通路在干眼症的临床治疗中具有重要意义。本文阐述了 Wnt/ β -catenin 通路的信号转导机制,全面综述了 Wnt/ β -catenin 通路 与干眼症的相关性,将帮助读者更好地了解 Wnt/ β -catenin 信号通路在干眼症中的作用,此外,靶向 Wnt/ β -catenin 治疗干眼症的潜在策略为干眼症的临床治疗提供新的见解和方向。

参考文献

- [1] 刘庆言,陈晓宇,李晶,等. 共聚焦显微镜下干眼症患者角膜形态变化的诊断价值初探[J]. 安徽医科大学学报, 2017, 52(7): 1025-8. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2017.07.018.
- [1] Liu Q Y, Chen X Y, Li J, et al. A pilot research of confocal microscopy apply to diagnose the morphological changes of cornea in patients with dry eye [J]. Acta Univ Med Anhui, 2017, 52(7): 1025-8. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2017.07.018.
- [2] Craig J P, Nichols K K, Akpek E K, et al. TFOS DEWS II definition and classification report[J]. Ocul Surf, 2017, 15(3): 276-83. doi:10.1016/j.jtos.2017.05.008.
- [3] Han R, Gao J, Wang L, et al. MicroRNA-146a negatively regulates inflammation via the IRAK1/TRAF6/NF- κ B signaling pathway in dry eye[J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 11192. doi:10.1038/s41598-023-38367-4.
- [4] Ding N, Wei Q, Deng W, et al. Electroacupuncture alleviates inflammation of dry eye diseases by regulating the α 7nAChR/NF- κ B signaling pathway [J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 6673610. doi:10.1155/2021/6673610.
- [5] Zhu D, Zheng N, Deng K, et al. Aurantio-obtusin alleviates dry eye disease by targeting NF- κ B/NLRP3 signaling in rodent models [J]. Biochem Genet, 2024, 62(2): 1-14. doi:10.1007/s10528-023-10471-0.
- [6] Yang F M, Fan D, Yang X Q, et al. The artemisinin analog SM934 alleviates dry eye disease in rodent models by regulating TLR4/NF- κ B/NLRP3 signaling[J]. Acta Pharmacol Sin, 2021, 42(4): 593-603. doi:10.1038/s41401-020-0484-5.
- [7] Reins R Y, Lema C, Courson J, et al. MyD88 deficiency protects

- against dry eye-induced damage[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(7): 2967–76. doi:10.1167/iovs.17–23397.
- [8] Karataş A, Ömercikoglu Z, Öz B, et al. Wnt signaling pathway activities may be altered in primary Sjögren's syndrome[J]. *Turk J Med Sci*, 2021, 51(4): 2015–22. doi:10.3906/sag–2102–367.
- [9] Cao N, Shi H, Chen C, et al. Inhibition of the TLR9-dependent p38 MAPK signaling pathway improves the pathogenesis of primary Sjögren's syndrome in the NOD/Lj mouse[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2021, 35(3): 1103–8. doi:10.23812/21–154–L.
- [10] 蔡丽萍, 张宏. 炎症免疫相关信号通路在干眼发病机制中的研究进展[J]. *国际眼科杂志*, 2016, 16(6): 1084–8. doi:10.3980/j.issn.1672–5123.2016.6.20.
- [10] Cai L P, Zhang H. Research progress on inflammatory immunity related signaling pathway for the pathogenesis of dry eye[J]. *Int Eye Sci*, 2016, 16(6): 1084–8. doi:10.3980/j.issn.1672–5123.2016.6.20.
- [11] Shah R, Amador C, Chun S T, et al. Non-canonical Wnt signaling in the eye[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2023, 95: 101149. doi:10.1016/j.preteyeres.2022.101149.
- [12] Zhou Y, Xu J, Luo H, et al. Wnt signaling pathway in cancer immunotherapy[J]. *Cancer Lett*, 2022, 525: 84–96. doi:10.1016/j.canlet.2021.10.034.
- [13] Fang D, Hawke D, Zheng Y, et al. Phosphorylation of beta-catenin by AKT promotes beta-catenin transcriptional activity[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(15): 11221–9. doi:10.1074/jbc.M611871200.
- [14] Nusse R, Clevers H. Wnt/ β -catenin signaling, disease, and emerging therapeutic modalities[J]. *Cell*, 2017, 169(6): 985–99. doi:10.1016/j.cell.2017.05.016.
- [15] Steinhart Z, Angers S. Wnt signaling in development and tissue homeostasis[J]. *Development*, 2018, 145(11): dev146589. doi:10.1242/dev.146589.
- [16] Rim E Y, Clevers H, Nusse R. The Wnt pathway: from signaling mechanisms to synthetic modulators[J]. *Annu Rev Biochem*, 2022, 91: 571–98. doi:10.1146/annurev-biochem-040320–103615.
- [17] Xu X, Zhang M, Xu F, et al. Wnt signaling in breast cancer: Biological mechanisms, challenges and opportunities[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 165. doi:10.1186/s12943–020–01276–5.
- [18] Patel S, Alam A, Pant R, et al. Wnt signaling and its significance within the tumor microenvironment: novel therapeutic insights[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2872. doi:10.3389/fimmu.2019.02872.
- [19] Liu Z, Xiu Y, Qiu F, et al. Canonical Wnt signaling drives myopia development and can be pharmacologically modulated[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2021, 62(9): 21. doi:10.1167/iovs.62.9.21.
- [20] Wang Z, Liu C H, Huang S, et al. Wnt signaling in vascular eye diseases[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2019, 70:110–33. doi:10.1016/j.preteyeres.2018.11.008.
- [21] Qian L, Wei W. Identified risk factors for dry eye syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2022, 17(8): e0271267. doi:10.1371/journal.pone.0271267.
- [22] Van Setten G B. GPR-68 in human lacrimal gland. Detection and possible role in the pathogenesis of dry eye disease[J]. *J Fr Ophthalmol*, 2022, 45(8): 921–7. doi:10.1016/j.jfo.2022.02.009.
- [23] Xiao S, Zhang Y. Establishment of long-term serum-free culture for lacrimal gland stem cells aiming at lacrimal gland repair[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 20. doi:10.1186/s13287–019–1541–1.
- [24] Gipson I K. Goblet cells of the conjunctiva: a review of recent findings[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2016, 54: 49–63. doi:10.1016/j.preteyeres.2016.04.005.
- [25] Marko C K, Menon B B, Chen G, et al. Spdef null mice lack conjunctival goblet cells and provide a model of dry eye[J]. *Am J Pathol*, 2013, 183(1): 35–48. doi:10.1016/j.ajpath.2013.03.017.
- [26] Lin H, Qu Y, Geng Z, et al. Air exposure induced characteristics of dry eye in conjunctival tissue culture[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e87368. doi:10.1371/journal.pone.0087368.
- [27] Liang W, Huang L, Ma X, et al. Pathogenic role of diabetes-induced overexpression of kallistatin in corneal wound healing deficiency through inhibition of canonical Wnt signaling[J]. *Diabetes*, 2022, 71(4): 747–61. doi:10.2337/db21–0740.
- [28] Yang S, Zhang Y, Zhang Z, et al. Insulin promotes corneal nerve repair and wound healing in type 1 diabetic mice by enhancing Wnt/ β -catenin signaling[J]. *Am J Pathol*, 2020, 190(11): 2237–50. doi:10.1016/j.ajpath.2020.08.006.
- [29] 谭叶辉. 羊膜对人结膜鳞状上皮化生的影响及其作用机制的实验研究[D]. 衡阳: 南华大学, 2010.
- [29] Tan Y H. Research of the effects and mechanisms of amniotic membrane on squamous metaplasia of human conjunctival epithelium[D]. Hengyang: University of South China, 2010.
- [30] 夏金丹. S100A8/A9 激活 Wnt/ β -catenin 信号通路调控眼表鳞状上皮化生的机制研究[D]. 衡阳: 南华大学, 2021. doi:10.27234/d.cnki.gnhuu.2021.000054.
- [30] Xia J D. The mechanism of S100A8/A9 activating Wnt/ β -catenin signaling pathway to regulate squamous metaplasia of ocular surface[D]. Hengyang: University of South China, 2021. doi:10.27234/d.cnki.gnhuu.2021.000054.
- [31] Fernández-Torres J, Pérez-Hernández N, Hernández-Molina G, et al. Risk of Wnt/ β -catenin signalling pathway gene polymorphisms in primary Sjögren's syndrome[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2020, 59(2.0): 418–25. doi:10.1093/rheumatology/kez269.
- [32] Yu F, Yu C, Li F, et al. Wnt/ β -catenin signaling in cancers and targeted therapies[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 307. doi:10.1038/s41392–021–00701–5.
- [33] Poggi L, Casarosa S, Carl M. An eye on the Wnt inhibitory factor Wif1[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2018, 6: 167. doi:10.3389/fcell.2018.00167.
- [34] Zou J, Tan W, Liu K, et al. Wnt inhibitory factor 1 ameliorated

- diabetic retinopathy through the AMPK/mTOR pathway-mediated mitochondrial function[J]. *FASEB J*, 2022, 36(10): e22531. doi:10.1096/fj.202200366RR.
- [35] Tan W, Xu H, Chen B, et al. Wnt inhibitory 1 ameliorates neovascularization and attenuates photoreceptor injury in an oxygen-induced retinopathy mouse model[J]. *Biofactors*, 2022, 48(3): 683–98. doi:10.1002/biof.1824.
- [36] Qin L, Pei C, Kang Q Y, et al. Effect of dihydrotestosterone on the expression of mucin 1 and the activity of Wnt signaling in mouse corneal epithelial cells[J]. *Int J Ophthalmol*, 2016, 9(11): 1535–40. doi:10.18240/ijo.2016.11.01.
- [37] Zheng X, Cui H, Yin Y, et al. SERPINA3K ameliorates the corneal oxidative injury induced by 4-hydroxynonenal[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58(7): 2874–83. doi:10.1167/iovs.17–21544.

The pathogenesis of dry eye disease was explored based on the Wnt/ β -catenin pathway

Dong Hui, Liu Jia, Zhao Tianqi, Zhao Haixia

(Myopia Laser Treatment Center, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050)

Abstract Dry eye disease is a chronic ocular surface inflammatory disease caused by abnormal tear quality or quantity and decreased tear film stability due to various reasons, and often accompanied by ocular discomfort such as itching, dryness, foreign body sensation, and visual dysfunction, which can seriously affect the patient's quality of life and visual quality if not intervened in time. With the change of social lifestyles, the increase of environmental pollution and the trend of population aging, dry eye disease has become the most common ocular surface disease besides refractive error. Currently, dry eye disease is widely recognized as a non-infectious immune-related inflammatory disease, but the signaling pathways involved in dry eye disease are poorly understood. Whether dry eye disease is caused by excessive tear evaporation, insufficient tear production, or mucin deficiency, the ocular surface tissues (cornea/conjunctiva) inevitably undergo pathological processes such as aberrant proliferation, squamous epithelial hyperplasia, initiation of corneal damage repair mechanisms, and reduction in the number of conjunctival goblet cells, whereas the Wnt/ β -catenin pathway is known to have a wide range of biological functions and plays an important role in cell proliferation, differentiation, and stemness maintenance. Therefore, this review describes the pathogenesis and potential experimental therapeutic options of the Wnt/ β -catenin signaling pathway in dry eye disease from this perspective, aiming to provide new targets for the treatment of dry eye disease and achieve the goal of controlling the disease progression from the root.

Key words dry eye disease; inflammatory mediators; Wnt/ β -catenin signaling pathway; squamous epithelial chemotaxis; corneal epithelial damage repair; conjunctival cup cells

Fund programs National Natural Science Foundation of China (No. 81460090); Healthcare Science and Technology Program of Inner Mongolia Autonomous Region Healthcare Commission (No. 202201332); Natural Science Foundation of Inner Mongolia Autonomous Region (No. 2023LHMS08005)

Corresponding author Zhao Haixia, E-mail: nmghzhx@163.com