DOI: 10.14188/j.1671-8852.2023.0615　　**文章编号** 1671-8852(2025)03-0397-06

分泌型Ly6/uPAR相关蛋白1在角膜屏障功能中的研究进展

毛介文　万珊珊　杨燕宁
武汉大学人民医院眼科中心　湖北　武汉　430060

摘要　分泌型Ly6/uPAR相关蛋白1(SLURP1)属于Ly6/uPAR蛋白超家族成员之一，因其独特的三指结构和GPI锚定信号序列的缺乏，且在免疫调节、细胞黏附、信号转导等过程发挥关键作用而受到多学科关注。近年来的研究表明，SLURP1与角膜免疫赦免、角膜新生血管、角膜上皮细胞成熟、角膜上皮细胞间充质转化等密切相关。现就SLURP1在角膜屏障功能中的作用机制研究进行综述，以期为各种角膜病的诊治提供思路。

关键词　分泌型Ly6/uPAR相关蛋白1；角膜屏障功能；角膜新生血管；角膜免疫赦免
中图分类号　R772.2
文献标识码　A　　**开放科学(资源服务)标识码(OSID)：**

Research progress of secreted Ly6/uPAR-related protein 1 in corneal barrier function

MAO Jiewen, WAN Shanshan, YANG Yanning
Eye Center, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China

Abstract

Secretory Ly6/uPAR-related protein 1(SLURP1) belongs to the Ly6/uPAR protein superfamily. Distinguished by its distinctive three-finger structure and the absence of a GPI-anchored signal sequence, SLURP1 plays a key role in immune regulation, cell adhesion, signal transduction and other processes. Recent investigations have shown that SLURP1 is closely related to corneal immune privilege, corneal neovascularization, corneal epithelial cell maturation, and corneal epithelial-mesenchymal transition. This review delves into the mechanisms by which SLURP1 influences corneal barrier function, aiming to offer insights for the diagnosis and treatment of various corneal diseases.

Key Words　Secreted Lymphocyte Antigen6/Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor-Related Protein1; Corneal Barrier Function; Corneal Neovascularization; Corneal Immune Privilege

分泌型Ly6/uPAR相关蛋白1(secreted lymphocyte antigen6/urokinase-type plasminogen activator receptor-related protein 1，SLURP1)作为一种分泌蛋白，最初从人类血液和尿液中被发现[1]，在角膜上皮细胞、角膜基质细胞、免疫细胞、初级感觉神经元等多种细胞中广泛表达，可以与信号传输相关的

课题来源：国家自然科学基金资助项目(编号：82101081)
作者简介：毛介文，女，1998—，医学硕士生，主要从事眼表及角膜疾病的研究，E-mail:826141647@qq.com
通信作者：杨燕宁，女，1968—，医学博士，主任医师，主要从事眼表及角膜疾病的研究，E-mail:ophyyn@163.com

不同靶标结合、通过多种路径发挥相应生物学功能。以往SLURP1相关研究主要集中于对表皮屏障功能的影响,近年来因其在角膜中的有益作用受到关注。本文主要针对SLURP1在角膜屏障功能中的具体作用及其机制进行综述。

1 SLURP概述

分泌型Ly6/uPAR相关蛋白是淋巴细胞抗原6(Ly6)/尿激酶型纤溶酶原激活物受体(uPAR)蛋白质超家族成员之一[2],该家族的蛋白质特征是存在一个或多个由60~90个氨基酸组成的Ly6/uPAR(LU)结构域[3]。LU结构域包含一个β结构核心,由以特定间距排列的8到10个半胱氨酸构成的4~5个二硫键,形成三指(three-fingered,3F)结构模体[4]。因此,LY6/UPAR蛋白通常称为三指蛋白。Ly6/uPAR蛋白有两种类型:一种是通过糖基化磷脂酰肌醇(glycosylphosphatidyli nositol,GPI)与细胞膜连接的具有10个半胱氨酸残基的糖蛋白受体,另一种是具有8个半胱氨酸残基的没有GPI锚定信号序列的分泌蛋白[5]。

目前已知的分泌型Ly6/uPAR相关蛋白有SLURP1和SLURP2[6],与来自神经系统的GPI锚定蛋白相反,SLURP-1和SLURP-2是上皮细胞稳态的分泌性自分泌/旁分泌调节因子[7];其中,SLURP1与角膜新生血管、调节炎症因子及损伤愈合等密切相关,但有关其在角膜中的具体作用机制尚不明确。

1.1 SLURP1结构特点与定位 SLURP1是人类第8号染色体(小鼠第15号染色体)约550 kb片段内的9个Ly6基因之一,是一种分子质量约为8 843 U的分泌蛋白[8-9]。对于三指蛋白而言,SLURP1的结构是相对特殊的:三个无规则卷曲与中央环中Tyr39 - Pro40肽键的顺反异构化导致其异常构象可塑性[10]。这种灵活的结构表明SLURP1可以与信号传输相关的不同靶标结合,通过离子信号和代谢等多途径发挥作用[11]。SLURP1最初从人类血液和尿液中分离出来[1]。此外,在唾液、汗液及泪液均可检出[12]。目前已知SLURP1在多种细胞中表达,包括免疫细胞[13]、支气管上皮细胞[14]、初级感觉神经元[15]、口腔角质形成细胞[16]、皮肤、宫颈阴道部、牙龈、胃、食管[17]、视网膜[18]和角膜[19]。

1.2 SLURP1生物效应 研究[20]发现,SLURP1参与众多病理生理过程,包括脉络膜新生血管形成、哮喘[21]、Barrett食管[22]、恶性黑色素瘤[23]和鳞状细胞癌[24]。SLURP1基因突变或缺失导致常染色体隐性遗传性掌跖角化症(Mal de Meleda)[23]。ADEYO等[8]在SLURP1基因敲除小鼠中发现血浆脂质、胰岛素降低等代谢和神经肌肉异常(后肢紧缩)。SLURP1在结构上类似于α-银环蛇毒素,可作为烟碱样乙酰胆碱受体α7亚基(α7nAchRs)的配体,以自分泌和旁分泌方式通过胆碱能途径调节免疫反应、细胞黏附、信号转导等过程,也可在不打开受体通道的情况下激活细胞内信号级联[17,25]。同时,SLURP1和uPAR之间也具有结构相似性,可以作为uPA的竞争性抑制剂,阻碍uPAR依赖于与其配体uPA、玻连蛋白和整合素的相互作用,调节细胞信号传导和细胞外基质(extracellular matrix,ECM)蛋白水解[26]。多学科研究[12,27]表明,SLURP1促进T细胞的功能发育,并抑制T细胞产生TNF-α、抑制巨噬细胞分泌IL-1β和IL-6、抑制IFN-γ诱导的ICAM-1上调以及抑制人肠上皮细胞分泌的IL-8。

2 SLURP1与角膜屏障功能

角膜上皮细胞之间通过复杂而密切的细胞连接相互作用,构建出具有极其精确的选择性通透作用的功能性屏障。正常的角膜上皮屏障不仅仅是为了确保眼内所需的多种营养物质能够有效进入,而且能及时抵御致病微生物侵袭;作为眼球的首要结构性防线,角膜屏障功能对于周围环境的变化表现出高度敏感性。目前研究发现,眼外伤、炎性反应、代谢紊乱、局部用药等多种因素均能直接引发角膜上皮细胞连接蛋白质分布/表达量的显著改变,由此导致角膜屏障功能丧失。这种功能障碍不仅仅是眼表疾病发生的原因,更成为这些疾病发展过程中的病理学基础。深入理解这一屏障功能的调控机制,对于制定更有效的角膜疾病的治疗和预防策略具有重要的指导意义。

2.1 角膜上皮成熟标志物 成熟的角膜上皮始终由处于不同分化阶段的细胞组成。在角膜缘干细胞(limbal stem cells,LSCs)的支持下,角膜上皮在整个生命周期中不断更新来维持透明光滑的光学表面,并且保护眼部免受各种环境损伤。角膜上皮分层(鳞状细胞、翼状细胞和基底细胞)的关键节点始于眼睑张开后暴露于不断变化的氧气、光线、水分和病原体中,与睁眼和分层同时发生的是多种角

膜蛋白的上调，包括乙醛脱氢酶 3（aldehyde dehydrogenase 3，ALDH3）和转酮醇酶（transketolase，TKT）等。尽管发育和环境刺激被认为有助于提高这些蛋白质的水平，但在其调控中重要的分子身份是未知的[28-29]。

NORMAN 等[28]对出生后第 9 天（未睁眼状态）和成年小鼠（6 周）角膜进行基因表达系列分析（serial analysis of gene expression，SAGE）发现，Ly-6/uPAR 家族中的三个成员（SLURP1、PSCA、含 CD59 抗原蛋白）分别占 PN9 和成熟角膜中总 mRNA 的 0.51% 和 1.3%；SWAMYNATHAN 等[30]研究发现，SLURP1 的角膜表达量在小鼠出生后第 11 天和第 21 天之间增加超过 15 倍。SONG 等[29]使用单细胞 RNA 测序识别来自人类健康角膜和圆锥角膜样本中的角膜缘异质细胞群，发现 SLURP1 在角膜上皮中的表达显著高于角膜缘上皮中的表达。然而，目前尚未明确 SLURP1 基因型缺乏与角膜表型的对应关系。ADEYO 等[8]在 SLURP1 缺乏小鼠角膜中观察到角膜清晰透明，无明显病理改变。

以上研究提示，SLURP1 是角膜上皮成熟标志物，但是否为角膜成熟过程中的决定性因子亟待进一步探究。

2.2　角膜的免疫调节肽　角膜是一种免疫赦免组织，可耐受轻度损伤而不会引发急性炎症反应；在急性感染和损伤时角膜免疫赦免和免疫能力之间的平衡被打破，从而促使保护性炎症发展，这种能力取决于免疫分子的多样化网络[31]。角膜细胞表达各种分子，其中部分是抑制炎症反应的重要组成部分；例如 Fas 配体和程序性死亡配体 1（PD-L1），它们可以抑制或杀死浸润的白细胞及细胞因子（如 TGF-β）[32]。

多项研究表明，SLURP1 属于抗炎细胞因子的重要成员。SWAMYNATHAN 等[30]通过建立人类单纯疱疹病毒 1 型（HSV-1）/腺病毒/细菌性角膜炎模型，观察到 SLURP1 的表达在 LPS 注射/HSV-1/腺病毒感染后 24 h 内被消除，并伴有以中性粒细胞为主的白细胞浸润。进一步通过角膜基质注射炎症诱导剂 Pam3CSK4、聚肌胞苷酸 Poly（I:C）和酵母聚糖-A，观察到 SLURP1 表达降低；并且 SLURP1 在暴露于 IL-4 和 IL-13 的人角膜缘上皮细胞中下调[33]。CAMPBELL 等[34]研究发现，SLURP1 过表达抑制了人角膜缘上皮细胞（HCLE）中 TNF-α 刺激的促炎细胞因子 IL-8、IL-1β、CXCL1 和 CXCL2 的产生。此外，通过 ELISA 检测 34 名 18～80 岁男性和女性泪液中 SLURP1 的表达差异，发现健康眼表的泪液样本 SLURP1 含量为 0.77%，眼表炎症情况下为 0.34%[33]。随后，在 HCLE 和小鼠角膜基质成纤维 MK/T-1 细胞中发现，SLURP1 的免疫调节功能是通过作为 uPA 的竞争性可溶性清除剂，阻断 uPAR 依赖于 uPA 的功能来实现的；同时 SLURP1 启动子受转录因子 KLF4 刺激，受 IL-4、IL-13 和 TNFα 抑制，不受 IFN-γ 干扰[30,35]。

以上研究提示，SLURP1 在健康角膜中维持角膜免疫赦免状态，在不同角膜损伤导致的促炎条件下提高角膜免疫功能，作为免疫调节分子维持角膜稳态。

2.3　抑制角膜新生血管形成　角膜新生血管（corneal neovascularization，CNV）是一种病理性的血管生成，可以导致角膜瘢痕、水肿、脂质沉积甚至视野缺损，严重者可致盲[36]。其主要由角膜内的血管生成因子（如：肿瘤坏死因子 α、VEGF-A、VEGF-C）和抗血管生成因子（如：血管抑制素、内皮抑制素、可溶性 VEGF-R3、色素上皮衍生因子、血小板反应蛋白-1）的平衡失调诱发[37]。uPAR 与 uPA 相互作用时的激活是角膜“血管生成开关”[38]，由于 SLURP1 和 uPAR 之间相似的分子结构，推测在正常角膜中高水平存在的 SLURP1 通过阻断 uPA/uPAR 相互作用进而阻碍新生血管形成。

JIA 等[23]通过对缝线和碱烧伤诱导的小鼠角膜新生血管模型中基因表达的全基因组进行比较，确定 SLURP1 是高度下调的基因之一。SWAMYNATHAN 团队[37,39]多项研究表明了 SLURP1 对人脐静脉内皮细胞（HUVECs）的影响，结果显示 SLURP1 抑制受 TNF-α 刺激的 HUVEC 管腔形成（血管长度、面积和分支点数量均减小），而不改变细胞活力和增殖能力。这一功能与 IL-8 和 TNF-α 的表达降低后抑制核因子 κB（nuclear factor kappa-B，NF-κB）的核转位有关，也与 HUVECs 和胶原蛋白-4、玻连蛋白、纤连蛋白的亲和力降低，抑制 HUVECs 与 ECM 的相互作用有关。随后，该团队使用 HUVECs 和分化的中性粒细胞样 HL-60（dHL-60）细胞，研究发现经 SLURP1 过表达处理的 HUVECs 导致 dHL-60 细胞迁移率减少了 11%，以及 AKT 磷酸化与总 AKT 比率降低，说明 SLURP1 通过干扰 PI3K/AKT 通路来抑制中性粒细胞的外渗和趋化性；同时发现，SLURP1 促进 VE-钙黏蛋白的表达，由此增强了内皮细胞连接的完整性并抑制

了血管内皮的通透性。既往多项研究表明基质金属蛋白酶(MMP)在角膜新生血管形成中具有重要的调控作用,在碱烧伤、真菌感染和免疫原植入等小鼠CNV模型中发现,MMP-9在角膜上皮细胞中的表达量的增加与炎性细胞和新生血管形成增多趋势相一致[40]。基于以上结论,研究发现SLURP1可以下调dHL-60细胞中MMP9的表达,由此发挥抑制新生血管生成作用。

2.4 促进角膜伤口愈合

2.4.1 *抗增殖蛋白* SWAMYNATHAN等[35]在HCLE和小鼠角膜基质成纤维MK/T-1细胞中发现SLURP1抑制细胞的增殖和迁移。随后,在角膜划痕体外模型中,发现受轻微交叉上皮划伤的角膜中SLURP1转录水平没有显著变化(受伤后6 h检测),然而,在直径大于1.5 mm的角膜伤口边缘迁移细胞中SLURP1的表达降低。此外,$Ki67^+$增殖细胞的数量在SLURP1敲除小鼠角膜中增加,在SLURP1过表达HCLE中减少。以上研究提示SLURP1是一种抗增殖蛋白。

2.4.2 *促分化因子* 近年来研究[41]发现,SLURP1在人角膜缘上皮细胞中的过表达导致细胞周期蛋白、细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)的表达减少及CDK抑制剂p15/CDKN2B的表达增加,以此来阻止角膜上皮细胞周期进程中G_1~S期过渡,从而发挥促分化因子的作用。进一步通过角膜上皮清创实验,发现与野生型(WT)小鼠在角膜损伤后18 h内有效覆盖率约85%相比,SLURP1敲除小鼠角膜的圆形缺损仅填充约40%。以上研究提示SLURP1是一种促分化因子,有助于角膜伤口愈合。

2.4.3 *稳定细胞连接* 极性蛋白Par3(partitioning defective protein 3,Par3)是紧密连接中定位于细胞顶端/基底面的决定因素[42]。CAMPBELL等[34]研究表明,SLURP1敲除小鼠角膜中关键细胞黏附分子紧密连接蛋白1(tight junction protein 1,Tjp1)、Par3、桥粒蛋白(desmoplakin,Dsp)的表达减少以及细胞膜、核定位发生改变;同时,通过棉签轻微擦伤上皮时SLURP1敲除小鼠角膜显示出荧光素钠摄取增加。以上研究提示SLURP可以稳定细胞连接、减少角膜上皮脆性、增强角膜屏障功能。

2.5 角膜上皮-间充质转化 任何导致细胞因子积累、MMP活性升高和/或活性氧积累升高的情况都会破坏细胞连接复合物的稳定性以及上皮基底膜的屏障功能。由此导致的顶端-基底极性丧失以及细胞与邻近细胞和基底膜的脱离是在许多眼表疾病中观察到的上皮细胞-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)的特征[43]。研究[44]发现SLURP1抑制TGF-β诱导的Smad2/3通路磷酸化,并抑制HCLE中的经典TGF-β信号传导。此外,TGF-β处理导致HCLE和HCLE-SLURP1过表达细胞中E-钙黏蛋白转录物的表达降低,N-钙黏蛋白和波形蛋白mRNA和蛋白水平均增加,但与HCLE-SLURP1过表达细胞相比,HCLE中TGF-β处理对角膜上皮屏障功能的破坏更大。

基于以上实验结果,可以得知SLURP1抑制HCLE中TGF-β诱导的EMT,并促进角膜上皮屏障完整性。

3 启示和展望

从目前的研究来看,SLURP1是维持角膜结构、功能完整性和稳定性的重要因子;同时,SLURP1通过调控炎症消退、抑制新生血管生成、促进伤口愈合以及抑制角膜EMT等功能在角膜新生血管、病毒/细菌/真菌性角膜炎、角膜化学性烧伤等疾病中也发挥重要的保护作用。基于以上临床前实验中SLURP1抗血管生成和抗炎的益处,其作为眼科炎症/新生血管相关疾病的预防和治疗药物有着良好的应用前景,有望成为各种病因导致的角膜疾病的新靶点,也为减少角膜移植排斥提供了新的潜在目标,未来需要进一步探索SLURP1作用机制,加速其临床转化。

参考文献

[1] SUGIOKA K, FUKUDA K, NISHIDA T, et al. The fibrinolytic system in the *Cornea*: A key regulator of corneal wound healing and biological defense[J]. Exp Eye Res, 2021, 204: 108459.

[2] LETH J M, PLOUG M. Targeting the urokinase-type plasminogen activator receptor (uPAR) in human diseases with a view to non-invasive imaging and therapeutic intervention[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 732015.

[3] ZAIGRAEV M M, LYUKMANOVA E N, PARAMONOV A S, et al. Orientational preferences of GPI-anchored Ly6/uPAR proteins[J]. Int J Mol Sci, 2022, 24(1): 11.

[4] PARAMONOV A S, KOCHAROVSKAYA M V, TSAREV A V, et al. Structural diversity and dynamics of human three-finger proteins acting on nicotinic

acetylcholine receptors[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(19): E7280.

[5] ZAIGRAEV M M, LYUKMANOVA E N, PARAMONOV A S, et al. Orientational preferences of GPI-anchored Ly6/uPAR proteins[J]. Int J Mol Sci, 2022, 24(1): 11.

[6] PALUMBO T B, MIWA J M. Lynx1 and the family of endogenous mammalian neurotoxin-like proteins and their roles in modulating nAChR function[J]. Pharmacol Res, 2023, 194: 106845.

[7] SHENKAREV Z O, CHESNOKOV Y M, ZAIGRAEV M M, et al. Membrane-mediated interaction of non-conventional snake three-finger toxins with nicotinic acetylcholine receptors[J]. Commun Biol, 2022, 5: 1344.

[8] ADEYO O, ALLAN B B, BARNES R H, et al. Palmoplantar keratoderma along with neuromuscular and metabolic phenotypes in Slurp1-deficient mice[J]. J Investig Dermatol, 2014, 134(6): 1589-1598.

[9] KOLUDAROV I, SENONER T, JACKSON T N W, et al. Domain loss enabled evolution of novel functions in the snake three-finger toxin gene superfamily [J]. Nat Commun, 2023, 14: 4861.

[10] KOST V, SUKHOV D, IVANOV I, et al. Comparison of conformations and interactions with nicotinic acetylcholine receptors for *E. coli*-produced and synthetic three-finger protein SLURP-1[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(23): 16950.

[11] MATTA J A, GU S, DAVINI W B, et al. Nicotinic acetylcholine receptor redux: Discovery of accessories opens therapeutic vistas[J]. Science, 2021, 373(6556): eabg6539.

[12] HERNÁNDEZ-OLIVOS R, MUÑOZ M, NÚÑEZ E, et al. Salivary proteome of aphthous stomatitis reveals the participation of vitamin metabolism, nutrients, and bacteria[J]. Sci Rep, 2021, 11: 15646.

[13] UPADHYAY G. Emerging role of lymphocyte antigen-6 family of genes in cancer and immune cells[J]. Front Immunol, 2019, 10: 819.

[14] BYCHKOV M L, SHULEPKO M A, SHLEPOVA O V, et al. SLURP-1 controls growth and migration of lung adenocarcinoma cells, forming a complex with α 7-nAChR and PDGFR/EGFR heterodimer[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 739391.

[15] ERIN N, SHURIN G V, BARALDI J H, et al. Regulation of carcinogenesis by sensory neurons and neuromediators[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(9): 2333.

[16] STEGEMANN A, BÖHM M. Targeting the α7 nicotinic acetylcholine receptor-a novel road towards the future treatment of skin diseases[J]. Exp Dermatol, 2020, 29(9): 924-931.

[17] MANGALAPARTHI K K, PATEL K, KHAN A A, et al. Molecular characterization of esophageal squamous cell carcinoma using quantitative proteomics[J]. Cancers (Basel), 2023, 15(13): 3302.

[18] ROBLES J P, ZAMORA M, GARCIA-RODRIGO J F, et al. Vasoinhibin′s apoptotic, inflammatory, and fibrinolytic actions are in a motif different from its antiangiogenic HGR motif[J]. Endocrinology, 2023, 165(2): bqad185.

[19] WONG H L, POON S H L, BU Y, et al. A systematic review on *Cornea* epithelial-stromal homeostasis[J]. Ophthalmic Res, 2021, 64(2): 178-191.

[20] YUAN C, GUO Z Z, YU S J, et al. Development of inhibitors for uPAR: Blocking the interaction of uPAR with its partners[J]. Drug Discov Today, 2021, 26(4): 1076-1085.

[21] HOLLENHORST M I, KRASTEVA-CHRIST G. Nicotinic acetylcholine receptors in the respiratory tract [J]. Molecules, 2021, 26(20): 6097.

[22] BERGQVIST C, KADARA H, HAMIE L, et al. SLURP-1 is mutated in Mal de Meleda, a potential molecular signature for melanoma and a putative squamous lineage tumor suppressor gene[J]. Int J Dermatol, 2018, 57(2): 162-170.

[23] JIA W X, ZHANG Y Y, WU Y D, et al. Mal de Meleda with homozygous mutation p. G86R in SLURP-1 [J]. Int J Dermatol, 2020, 59(6): 751-754.

[24] JAFAR HUSSAIN H M, KHAN R, LI C, et al. *In-silico* analyses of disease causing mutations in *SLURP1* gene[J]. Ann Clin Lab Sci, 2019, 49(6): 710-721.

[25] HALDER N, LAL G. Cholinergic system and its therapeutic importance in inflammation and autoimmunity [J]. Front Immunol, 2021, 12: 660342.

[26] KANNO Y. The uPA/uPAR system orchestrates the inflammatory response, vascular homeostasis, and immune system in fibrosis progression[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(2): 1796.

[27] LYUKMANOVA E N, SHULEPKO M A, KUDRYAVTSEV D, et al. Human secreted ly-6/uPAR related protein-1 (SLURP-1) is a selective allosteric antagonist of α7 nicotinic acetylcholine receptor[J]. PLoS One, 2016, 11(2): e0149733.

[28] NORMAN B, DAVIS J, PIATIGORSKY J. Postnatal gene expression in the normal mouse *Cornea* by SAGE[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2004, 45(2): 429-440.

[29] SONG Z, CHEN B, TSAI C H, et al. Differentiation trajectory of limbal stem and progenitor cells under normal homeostasis and upon corneal wounding[J]. Cells, 2022, 11(13): 1983.

[30] SWAMYNATHAN S, BUELA K A, KINCHINGTON P, et al. Klf4 regulates the expression of Slurp1,

which functions as an immunomodulatory peptide in the mouse *Cornea*[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2012, 53(13): 8433-8446.

[31] GHAFAR N A, JALIL N A A, KAMARUDIN T A. Wound healing of the corneal epithelium: A review[J]. Asian Biomed (Res Rev News), 2021, 15(5): 199-212.

[32] JEON S, ROWE A M, CARROLL K L, et al. PD-L1/B7-H1 inhibits viral clearance by macrophages in HSV-1-infected corneas[J]. J Immunol, 2018, 200(11): 3711-3719.

[33] SWAMYNATHAN S, DELP E E, HARVEY S A, et al. Corneal expression of SLURP-1 by age, sex, genetic strain, and ocular surface health[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2015, 56(13): 7888-7896.

[34] CAMPBELL G, SWAMYNATHAN S, TIWARI A, et al. The secreted Ly-6/uPAR related protein-1 (SLURP1) stabilizes epithelial cell junctions and suppresses TNF-α-induced cytokine production[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 517(4): 729-734.

[35] SWAMYNATHAN S, SWAMYNATHAN S K. SLURP-1 modulates corneal homeostasis by serving as a soluble scavenger of urokinase-type plasminogen activator[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2014, 55(10): 6251-6261.

[36] SHARIF Z, SHARIF W. Corneal neovascularization: Updates on pathophysiology, investigations & management[J]. Rom J Ophthalmol, 2019, 63(1): 15-22.

[37] SWAMYNATHAN S, TIWARI A, LOUGHNER C L, et al. The secreted Ly6/uPAR-related protein-1 suppresses neutrophil binding, chemotaxis, and transmigration through human umbilical vein endothelial cells [J]. Sci Rep, 2019, 9: 5898.

[38] CAMMALLERI M, DAL MONTE M, PAVONE V, et al. The uPAR system as a potential therapeutic target in the diseased eye[J]. Cells, 2019, 8(8): E925.

[39] SWAMYNATHAN S, LOUGHNER C L, SWAMYNATHAN S K. Inhibition of HUVEC tube formation *via* suppression of NFκB suggests an anti-angiogenic role for SLURP1 in the transparent *Cornea*[J]. Exp Eye Res, 2017, 164: 118-128.

[40] ROSHANDEL D, ESLANI M, BARADARAN-RAFII A, et al. Current and emerging therapies for corneal neovascularization[J]. Ocul Surf, 2018, 16(4): 398-414.

[41] SWAMYNATHAN S, CAMPBELL G, TIWARI A, et al. Secreted Ly-6/uPAR-related protein-1 (SLURP1) is a pro-differentiation factor that stalls G_1-S transition during corneal epithelial cell cycle progression [J]. Ocul Surf, 2022, 24: 1-11.

[42] THOMPSON B J. Par-3 family proteins in cell polarity & adhesion[J]. Febs J, 2022, 289(3): 596-613.

[43] KAUR S, SOHNEN P, SWAMYNATHAN S, et al. Molecular nature of ocular surface barrier function, diseases that affect it, and its relevance for ocular drug delivery[J]. Ocul Surf, 2023, 30: 3-13.

[44] SWAMYNATHAN S, SOHNEN P, KAUR S, et al. Secreted Ly-6/uPAR related protein-1 (SLURP1) suppresses TGF-β induced epithelial to mesenchymal transition in corneal epithelial cells[J]. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2023, 64(8): 3165-3165.

(2023-11-17收稿)
编辑 沈建国