

TLRs 信号通路在干眼发病机制中的研究进展

李宝花¹, 宁博彪², 魏宇娇¹, 唐雪凤¹, 葛惠玲³, 马芬俞¹

引用:李宝花,宁博彪,魏宇娇,等. TLRs 信号通路在干眼发病机制中的研究进展. 国际眼科杂志 2021;21(5):827-831

基金项目:山西省自然科学基金课题(No.201801D121356)

作者单位:¹(030024)中国山西省太原市,山西中医药大学;
²(030000)中国山西省太原市,山西省中医药研究院;
³(030024)中国山西省太原市,山西中医学院附属医院眼科

作者简介:李宝花,女,硕士,住院医师,研究方向:中医药防治眼表疾病。

通讯作者:马芬俞,毕业于陕西中医药大学,硕士,副主任医师,硕士生研究生导师,研究方向:中医药防治眼表疾病. mfyxsm51888@163.com

收稿日期:2020-06-02 修回日期:2021-03-30

摘要

Toll 样受体(toll-like receptors, TLRs)是连接先天性免疫与获得性免疫的桥梁。随着对干眼发病机制研究的不断深入,TLRs 及信号通路在干眼免疫应答中的诱导和调控作用日益受到关注。目前的研究表明,对 TLRs 及信号通路的调控有助于减轻或阻止干眼炎症反应过程,因此对 TLR 信号通路的调节及控制在干眼的治疗及预防中有重要的意义。本文总结 TLRs 及其信号通路参与干眼发病机制,不同干预方法对干眼 TLR 通路的影响,并对未来发展的前景及问题进行探讨。

关键词:TLR;信号通路;干眼;研究进展

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.5.16

Research progress of TLRs signaling pathway in pathogenesis of dry eye

Bao-Hua Li¹, Bo-Biao Ning², Yu-Jiao Wei¹, Xue-Feng Tang¹, Hui-Ling Ge³, Fen-Yu Ma¹

Foundation item: Shanxi Province Natural Science Foundation Project (No.201801D121356)

¹Shanxi University of Traditional Chinese Medicine, Taiyuan 030024, Shanxi Province, China; ²Shanxi Academy of Traditional Chinese Medicine, Taiyuan 030000, Shanxi Province, China; ³Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Shanxi College of Traditional Chinese Medicine, Taiyuan 030024, Shanxi Province, China

Correspondence to: Fen-Yu Ma. Shanxi University of Traditional Chinese Medicine, Taiyuan 030024, Shanxi Province, China. mfyxsm51888@163.com

Received:2020-06-02 Accepted:2021-03-30

Abstract

• Toll-like receptors (TLRs) are bridges of innate and

acquired immunity. With the deepening of the research on the pathogenesis of dry eye, the induction and regulation of TLRs and signaling pathways in the immune response to dry eye have attracted more and more attention. Current studies have shown that the regulation of TLRs and signaling pathways helps to reduce or prevent the inflammatory response process in dry eye, so the regulation and control of TLR signaling pathways in the treatment and prevention of dry eyes has important significance. In this paper, TLRs and their signaling pathways are summarized in the pathogenesis of dry eye, and the effects of different intervention methods on the TLR pathway of dry eye are discussed, and the future development prospects and problems are also discussed.

• KEYWORDS: TLR; signaling pathway; dry eye; research progress

Citation:Li BH, Ning BB, Wei YJ, et al. Research progress of TLRs signaling pathway in pathogenesis of dry eye. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2021;21(5):827-831

0 引言

国际干眼共识(TFOS DEWS II)的定义和分类小组重新定义了干眼的概念:干眼(dry eye disease, DED)是眼表的一种多因子疾病,特征是泪膜稳态的丧失并伴有眼表症状,其病因包括泪膜不稳定、泪液高渗性、眼表炎症与损伤和神经感觉异常^[1]。DED 主要临床表现为眼睛异物感、干涩感、烧灼感、畏光、视物模糊和视疲劳。DED 所造成的社会经济负担和对个人视力、生活质量和生产力产生的不利影响以及疼痛对身体和心理的影响都是值得思考的。明确干眼的发病机制,对于干眼的防治显得尤为重要。越来越多的研究表明,炎症在干眼发病机制中起着至关重要的作用,因此干眼的炎症机制及抗炎治疗已成为近年研究的热点。相关研究显示 Toll 样受体(toll-like receptors, TLRs)及其信号系统表达的调控在干眼的炎症反应过程中发挥了重要作用^[2-3]。本文总结近 10a 来有关 TLRs 对干眼免疫应答的研究,探讨通过对 TLRs 信号通路的调节及控制以达到对干眼的治疗及预防。

1 Toll 样受体及其信号转导通路

Toll 样受体是先天免疫系统的模式识别受体,可识别高度保守的微生物结构和产物^[4]。目前,15 种 TLRs 已被人类发现,TLR1~TLR9 为人鼠所共有,TLR10 只存在于人类,TLR11、TLR12 及 TLR13 只存在于鼠类,TLR14 以及 TLR15 已经在鼠与鸡内有所发现,也有人认为 TLR14 为人、鼠共有^[5]。

1.1 TLRs 的组织结构 TLRs 家族是一个高度重合的同

源家族,其基本的结构组成包括3个部分,分别为:胞外区、跨膜区和胞内区。十余个含有亮氨酸的碱基重复序列相连接而构成胞外段,MD-1、MD-2和RP105是其重要的辅助蛋白,胞外段的主要作用就是识别与其相应的配体,来传递其所需要传递的信息。胞内段的主要亮点在于髓样分化因子88(myeloid differentiation factor 88, MyD88), MyD88是一种用来转换以及传达信号的蛋白,参与着TLRs的信号传递,以完成整个信号通路的信息传导^[6]。

1.2 TLRs的微生物配体 正如上面所提到的,胞外段的主要作用就是识别与其相应的配体,故而因其TLRs的不同,与其相应的配体也分别各有差异。TLR1、2、4、5、6和10的识别受体通常显示在细胞表面上,与其相应的配体相结合;而TLR3、7、8和9通常位于细胞内的内体膜上,因为它们的天然配体可能仅存在于细胞的酸性区室中^[7]。特定的TLRs结合相应的特异性配体,如:TLR3识别病毒的双链dsRNA;TLR5识别细菌鞭毛蛋白;TLR6主要与TLR2协同作用识别细菌的PGN和脂肽;TLR7和TLR8对病毒性单链RNA起反应;TLR9可介导对细菌CpGDNA的胞内反应。

1.3 TLRs信号转导通路 每一个TLRs家族成员必须依赖于Toll样受体特定的组成结构向相应的细胞转导表达的信息,与其特有的转接蛋白相接触,核转录因子NF- κ B、丝裂原蛋白激酶(MAPK) p38、IFN诱导因子等被激活、传递信息,操纵的特定基因激活并表达。MyD88、MyD88-转接体样/TIR-相关蛋白(MAL/TIRAP)、Toll受体相关分子(TRAM)、诱导IFN- β 的含TIR结构域转接体(TRIF)和SARM,这5种转接蛋白,参与着TLR信号转导通路的表达。其中,MyD88和TIR结构域转接体能够激活下游酶,其特有的酶链反应激活信号通路的表达,而Toll受体相关分子和MyD88-转接体样/TIR-相关蛋白,其作用机制是转运髓样分化因子88以及TIR结构域转接体,同样诱导TLRs信号转导通路,接头蛋白SARM则与TLRs信号通路的负调节有关。

上面所说的特异性接头蛋白,将TLRs信号转导通路的转导途径分为MyD88依赖性途径和MyD88非依赖性途径,也是其最根本的转导方式^[8]。MyD88依赖性途径是大多数的信号转导途径。其中某些Toll样受体胞外段识别与其相应的配体结合以后,直接作用于髓样分化因子88,比如TLR5、TLR7、TLR8和TLR9;而TLR4、2不能直接作用于髓样分化因子88,中间要先形成二聚体,结合桥梁接头蛋白Mal,才可以发挥转接作用。整个途径所活化及磷酸化的因子及化合物有TAK1、IKK复合物及I κ B, I κ B降解以后,NF- κ B才能转位至细胞核,诱导肿瘤坏死因子- α 活化,完成炎症反应的整个过程。髓样分化因子88的非依赖途径很少被利用,只有TLR3、专门修饰后的TLR4以及TLR5所利用,诱导肿瘤坏死因子- β 活化,同样诱导炎症反应的最终表达^[9]。

以TLR4为例,TLR4不但能激活髓样分化因子88依赖途径,而且还能激活髓样分化因子88的非依赖途径。MyD88依赖途径:TLR4与特异性配体相结合以后,与桥梁

接头蛋白Mal相结合以后,与髓样分化因子88的一端相结合,而另一端与白介素受体酶1和2相结合,并使其磷酸化,然后激活TNF6,活化TAK1, I κ B磷酸化并降解,活化髓样分化因子88,转位在细胞内,诱导白介素1、6、8等炎症因子的免疫应答反应,从而使炎症发生^[10-11]。MyD88非依赖性信号转导途径:髓样分化因子88不被激活,主要是通过激活 β 干扰素TIR结构域衔接蛋白(TIR-domain-containing adapter-inducing inter feron- β , TRIF)完成的,其过程也是活化NF- κ B活化因子以及其它炎症因子,而激发炎症反应^[12-13]。

2 TLRs及其信号通路在干眼中的表达

干眼是以泪膜稳定性失常为主要特点,伴有眼部干涩感、异物感、眼红、酸涩感等症状的眼表炎症疾病,近些年的研究将干眼的作用机制主要关注于:泪膜稳态失常、泪液高渗透性以及局部炎症反应^[14]。随着环境污染加剧、电子产品的大规模运用以及社会压力的不断增加而导致不良的生活作息及饮食失宜的不断加剧,使干眼发病的脚步进一步加快。发病率不断升高的干眼危及着越来越多的人类生活,轻者影响生活质量,重者导致患者角膜上皮的缺损、角膜发生新生血管、角膜翼障、角膜的损伤、视力下降甚至失明。

干眼的发病因素复杂,炎症作为干眼不可推卸的责任,有待我们进一步思考,眼表的高渗透性与炎症反应不断地刺激眼表的稳态,炎症的不断刺激,眼表的神经末梢受损,对外界的刺激越来越不敏感,进而瞬目减少,加重干眼患者的眼表不适感进一步加重,成为恶性循环,寻求其最根本的作用机制已经成为大势所趋,相应的抗炎治疗引起越来越多的热议^[15-17]。目前众多实验已经证明与眼表炎症相关的因子有很多^[18-24],比如白细胞介素:IL-1、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12、IL-17、IL-1 β ,肿瘤坏死因子:TNF- α 、TNF- β ,Toll样受体:TLR2、4、9,核转录因子- κ B(NF- κ B)等。

干眼患者眼表的免疫调节机制紊乱,众多研究已经表明,TLRs及其信号系统的表达在干眼的炎症反应过程中发挥了重要作用,其信号通路的高度表达,诱发并加重其炎症的表达^[25]。所以,与之相关的研究应当重视其通路的作用机制,探究其与干眼的高度相关性,为干眼的诊断及治疗寻找更有效且长久的理论依据。

2.1 TLRs在干眼相关组织中的表达 干眼所参与的功能单位主要涉及到泪膜、角膜、结膜、泪器(主要是泪腺)、睑板腺等。这些组织对于保证泪液的正常分泌,以及维持眼表的正常润泽,保证正常的视物功能,有着重要的作用。其中任一组分的损害均可导致泪膜稳态的丧失,而泪膜的持续异常可进一步引起上述功能单位中其他组分的病理改变,进而导致干眼的发生^[26-29]。综上所述,各种原因导致的角膜上皮的缺损,角膜的新生血管、角膜翼障、角膜的损伤以及角膜瘢痕等不仅可以导致干眼,也可以互为因果、相互加重。

2.1.1 TLRs在角膜中的表达 Rachel等已经证明Toll样受体在干眼中高度表达,给予高渗透环境,检测角膜上皮

细胞中的 TLR4、TLR9 均有所表达,而 TLR5 mRNA 则无表达,TLR4 增加 8.18 倍,TLR9 减少 0.58 倍;给予干燥环境,发现 TLR4 和 TLR5 mRNA 均上调、TLR9 mRNA 则下调,其相应的表达分别为 4.81、2.51、0.86 倍^[30]。Lee 等^[4] 研究结果表明干眼的炎症由 TLR4 信号通路所诱导,其水平与干眼的严重程度呈现正相关。Chinnery 等^[31] 研究了上皮清创术后小鼠 TLR9 配体诱导的角膜炎症的机制,结果显示局部应用 CpG 寡脱氧核苷酸(ODNs),可以使 TLR9 活化而诱导眼内炎症,ODNs 除可以诱导干眼以外,还可诱导其它炎症。Li 等^[3] 研究显示,TLR4 存在于正常人的角膜内,当炎症增加时,其水平随着干眼的程度升高。周芳等^[32] 研究大鼠角膜碱烧伤早期炎症反应的动物实验中,结果显示 TLR2、TLR4 不仅参与了角膜碱烧伤的炎症反应,而且还诱导并促进其加重。以上数据均表明角膜中表达 Toll 样受体,而且在炎症来临时 Toll 样受体发挥出至关重要的作用。

2.1.2 TLRs 在结膜和泪腺中的表达 Micera 等^[33] 已经证实了 TLR4、TLR9 参与了春季角膜结膜炎的发生,导致结膜上皮中 TLR4 转录调节和 TLR9 转录下调。Reins 等^[34] 证实干眼眼表结膜中 TLR2、4、9 表达,以及泪腺中 TLR5 表达均有不同程度的增加。Barabino 等^[2] 研究显示干眼患者的眼表损害伴随着 TLR9 表达的上调,进一步证明 TLR 信号通路参与着干眼的炎症。Rachel 等研究干眼炎症中 TLRs 和抗微生物肽(AMP)的表达^[35]。结果实验性干眼上调睑结膜中的 TLR2、3、4 和 9 mRNA 表达,并且发现在角膜上皮中也发生了 TLR2、3 和 9 mRNA 的表达,同时发现泪腺中 TLR2、TLR5 有所上调,总体而言,TLRs 蛋白有相应的变化。杨青霞等^[36] 探讨五羟色胺在摄取抑制剂引起干眼的潜在机制的实验中,证明氟西汀可激活结膜上皮细胞中 TLR2/NF- κ B 信号通路,进而抑制了干眼的眼表炎症。

2.2 TLRs 在干燥综合征中的表达 干燥综合征(Sjögren's syndrome, SS)是一种慢性炎症性自身免疫病。干燥综合征其中最重要的临床表现就是眼干、口干。Marie 等以 20 例原发性干燥综合征患者和 20 例健康对照者做实验,并检测外周血中 TLR1-10 蛋白及 mRNA 水平,结果发现 SS 患者 TLR8 mRNA 水平显著高于对照组,而 TLR9 mRNA 水平显著低于对照组,TLR5 显著减少,TLR7 显著增加^[37]。Ainola 等^[38] 用凋亡细胞培养基连续离心步骤收集的凋亡颗粒,对 SS 自身抗原在这些颗粒中的表达和定位进行了分析,结果表明雄激素保护细胞免受细胞凋亡,影响自身抗原的重新分布,并减少细胞凋亡刺激颗粒的增加。Nakamura 等^[39] 研究了 Toll 样受体等先天性免疫细胞,TLR2、TLR3、TLR4、TLR7、TLR8 及 TLR9 参与诱导了 SS 患者的炎症,TLR3 还可以诱导 SS 患者唾液腺上皮细胞凋亡,从而导致干燥综合征的产生。由此我们可以猜想这些信号通路对泪腺是不是也有相似的作用。

这些数据初步表明,干眼的发病机制之中,TLRs 差异性参与表达,并提示 TLRs 参与干燥综合征的炎症反应,不论是 SS 型干眼还是非 SS 型干眼,其炎症机制均与 TLRs

信号通路有密切的关系。目前尚不完全清楚其具体的机制及其结果。然而,无论病因如何,表达模式何如,更详细的作用机制必将是研究的重点。

3 不同干预方法对干眼 TLRs 通路的影响

3.1 中药对干眼 TLRs 通路的影响 中医以整体观念为指导,注重辨证论治,强调调整恢复人体的整体阴阳平衡,众多研究证明,中药可以通过清热解毒、滋阴、活血化瘀等作用调节炎症反应^[40-42]。林崇泽等^[43] 观察益气养阴祛瘀中药对干燥综合征的影响,结果发现益气养阴祛瘀中药下调了血清 TLR9 表达,并且有效地缓解了眼睛干燥症状。黄绥心^[44] 观察益气养阴祛瘀方干预肥胖糖尿病自发性干燥综合征的作用,结果表明 TLR-IFN-BAFF 信号通路参与了肥胖糖尿病自发性干燥综合征的发生,并且益气养阴祛瘀方下调 TLR5、IFN- α 、BAFF mRNA 及蛋白的表达,并且有效地解决了小鼠的口干等症状。韦尼^[45] 通过观察活血解毒方的作用机制,结果发现活血解毒方有效地增加了小鼠(NOD)的唾液分泌量,同时降低 NOD 小鼠血清 TLR2、TLR4、CD14 蛋白表达及颌下腺 TLR2、TLR4、CD14 mRNA 水平。孙会兰^[46] 在研究道生散颗粒剂对干眼小鼠模型角结膜组织 TLR4 及 NF- κ B 影响的实验中,实验结果表明道生散颗粒剂对小鼠干眼模型角结膜组织 TLR4、NF- κ B 两条通路均有抑制作用,进而加快干眼的症状缓解。

3.2 针灸对干眼 TLRs 通路的影响 上面谈到中医的治疗优势,而针灸可以改善病变局部的血液循环,疏通经络,且副作用少、依赖性小、安全性高,是一种广泛为大众接受的绿色疗法。毫针透刺法中的多种补泻手法同样可以实现所谓“消炎”之功^[47]。张丹^[48] 观察电针治疗干眼的临床疗效,结果发现电针对 TLRs/NF- κ B 信号通路有影响,并且很大程度缓解了干眼患者的症状,提高了生活质量。

3.3 其它 一些中成药、西药、靶向药等药物的抗炎机制也是不可忽略的。Putranto 等开发了 RAGE 肽抑制剂,在聚乙烯亚胺阳离子的作用下,传递于细胞内,该肽与 TLR-IL-1 受体域结构衔接蛋白相结合,进一步阻断了眼表炎症的发生^[49]。付荣嵘^[50] 的研究表明瑞巴派特对小鼠的结膜及泪腺中炎症具有抑制作用,其作用机制为抑制 TLR4、MyD88、NF- κ B 的表达,从而阻止其炎症反应。

4 结论与展望

近年来有关干眼的治疗方法层出不穷,不可否认的已经收到很多突破性的研究,但就其发病率高及其现有的治疗方法并未将其完全治愈引来越来越多的临床工作者热议,近年来干眼的炎症机制及抗炎治疗已成为研究的热点,众多的研究已经证明,TLRs 信号转导途径是干眼炎症发生的重要机制,及其信号通路的调控在干眼的炎症反应过程中发挥了重要作用。干眼的发生主要依赖于 Toll 样受体上特异性接头蛋白,将 TLRs 信号转导通路的转导途径分为 MyD88 依赖性途径和 MyD88 非依赖性途径。

目前认为炎症是干眼发病的核心。TLRs 在介导干眼的免疫应答、诱导多种炎症因子生成、启动获得性免疫应答中发挥重要的作用。TLRs 在干眼相关组织角膜、结膜、泪腺、睑板腺中均有表达,TLRs 在干燥综合征外分泌腺、

唾液腺有相应的表达,故 TLRs 参与非 SS 和 SS 干眼的病理生理学。通过调控 TLR 信号通路治疗干眼可能是中药、针灸、瑞巴派特及 RAGE 肽抑制剂等治疗方法的作用机制之一。

然而,目前的研究对于 TLRs 及其信号系统的了解还不够深入,除去目前已经发现的 15 种 TLRs 外,是否还有更多的 TLRs 未被人类所知道;除去所发现的 MyD88 依赖性途径和 MyD88 非依赖性途径以外,是否还有其它的 TLRs 信号通路的表达途径也是现有的技术未知的;TLRs 家族成员之间有没有必然的联系,联系的机制是怎样的并未充分证明;药物通过该信号通路作用于干眼的整个途径中,从上游到下游所参与的所有因子的表达也不够详尽。此外,中医药运用于干眼的临床使用的方式也十分局限,目前的相关研究中多以中药汤剂为主,虽然取得了一定程度上的疗效,但缺乏其他有效手段如针灸、拔罐、按摩等的相关研究,导致中医药对于干眼的预防、治疗等方面整体辨证、治病求本的优势还远未发挥出来。这些问题亟需大量的研究来证明、解决。

参考文献

- 1 邵毅. 国际干眼新共识(TFOSDEWS II)解读. 眼科新进展 2018;38(1):1-12
- 2 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
- 3 Li J, Wang XH, Zhang FC, et al. Toll-like receptors as therapeutic targets for autoimmune connective tissue diseases. *Pharmacol Ther* 2013;138(3):441-451
- 4 Lee HS, Hattori T, Park EY, et al. Expression of toll-like receptor 4 contributes to corneal inflammation in experimental dry eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(9):5632-5640
- 5 Snyder JM, Treuting PM, Nagy L, et al. Humanized TLR7/8 expression drives proliferative multisystemic Histiocytosis in C57BL/6 mice. *PLoS One* 2014;9(9):e107257
- 6 周鹏宇, 白浪. Toll 样受体对角膜免疫调节的研究进展. 中华实验眼科杂志 2013;31(5):501-504
- 7 Pandey RK, Yu FS, Kumar A. Targeting toll-like receptor signaling as a novel approach to prevent ocular infectious diseases. *Indian J Med Res* 2013;138(5):609-619
- 8 Allensworth JJ, Planck SR, Rosenbaum JT, et al. Investigation of the differential potentials of TLR agonists to elicit uveitis in mice. *J Leukoc Biol* 2011;90(6):1159-1166
- 9 高明, 敖越, 栾新红. Toll 样受体信号转导的负调控机制研究进展. 动物医学进展 2015;36(1):96-101
- 10 Nagpal K, Plantinga TS, Wong J, et al. A TIR domain variant of MyD88 adapter-like (Mal)/TIRAP results in loss of MyD88 binding and reduced TLR2/TLR4 signaling. *J Biol Chem* 2009;284(38):25742-25748
- 11 李红梅, 王显. TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路与动脉粥样硬化性心血管疾病的相关性研究进展. 中国循证心血管医学杂志 2017;9(9):1132-1134
- 12 Gay NJ, Symmons MF, Gangloff M, et al. Assembly and localization of Toll-like receptor signalling complexes. *Nat Rev Immunol* 2014;14(8):546-558
- 13 Ve T, Gay NJ, Mansell A, et al. Adaptors in toll-like receptor

- signaling and their potential as therapeutic targets. *Curr Drug Targets* 2012;13(11):1360-1374
- 14 Jones L, Downie LE, Korb D, et al. TFOS DEWS II management and therapy report. *Ocul Surf* 2017;15(3):575-628
- 15 张玮琼, 吴正正, 接传红, 等. 糖尿病性干眼患者血清炎症细胞因子的变化及意义. 中国中医眼科杂志 2018;28(1):46-49
- 16 蒋鹏飞, 彭俊, 彭清华. 密蒙花颗粒对去势诱导的干眼症兔泪腺细胞 IL-12 及 IL-6 的影响. 北京中医药大学学报 2019;42(6):477-482
- 17 Jiang PF, Peng J, Tan HY. Effects of Buddlejae Flos Granules on Inflammatory Factors TGF- β 1, NF- κ B, IL-10 and IL-12 in Lacrimal Gland Cells of Castrated Male Rabbits. *Digital Chin Med* 2019;2(2):97-104
- 18 The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Work Shop (2007). *Ocul Surf* 2007;5(2):75-92
- 19 El Annan J, Goyal S, Zhang Q, et al. Regulation of T-cell chemotaxis by programmed death-ligand 1 (PD-L1) in dry eye-associated corneal inflammation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(7):3418-3423
- 20 Bikker A, van Woerkom JM, Kruize AA, et al. Increased expression of interleukin-7 in labial salivary glands of patients with primary Sjögren's syndrome correlates with increased inflammation. *Arthritis Rheum* 2010;62(4):969-977
- 21 梅欢, 金龙山, 金花, 等. IL-17 在干眼发病中的作用及相关机制的研究进展. 中国社区医师 2017;33(28):7-8, 11
- 22 黄根山, 丁晔, 严爱琴, 等. 炎症介质与白内障超声乳化术后干眼的相关性. 医疗装备 2019;32(23):127-128
- 23 刘木. 贝复舒滴眼液联合玻璃酸钠对干眼症患者泪液分泌、泪液炎症因子水平的影响. 中外医学研究 2020;18(3):29-31
- 24 张鹏辉. 玻璃酸钠与 rhEGF 滴眼液治疗白内障术后干眼症及对炎症因子水平的影响. 中国医师杂志 2019;11:1738-1740
- 25 Hou AH, Tin MQ, Tong L. Toll-like receptor 2-mediated NF- κ B pathway activation in ocular surface epithelial cells. *Eye Vis (Lond)* 2017;4:17
- 26 刘祖国. 干眼. 北京: 人民卫生出版社 2017: 82
- 27 Ali NM, Hamied FM, Farhood QK. Corneal thickness in dry eyes in an Iraqi population. *Clin Ophthalmol* 2017;11:435-440
- 28 Lu N, Lin F, Huang Z, et al. Changes of corneal wavefront aberrations in dry eye patients after treatment with artificial lubricant drops. *J Ophthalmol* 2016;2016:1342056
- 29 Zhang XB, Vimalin JM, Qu YL, et al. Dry Eye Management: Targeting the Ocular Surface Microenvironment. *Int J Mol Sci* 2017;18(7):1398
- 30 Redfern RL, Barabino S, Baxter J, et al. Dry eye modulates the expression of toll-like receptors on the ocular surface. *Exp Eye Res* 2015;134:80-89
- 31 Chinnery HR, McLenachan S, Binz N, et al. TLR9 ligand CpG-ODN applied to the injured mouse cornea elicits retinal inflammation. *Am J Pathol* 2012;180(1):209-220
- 32 周芳, 肖启国. TLR-2、TLR-4 与大鼠角膜碱烧伤早期炎症反应相关性研究. 眼科新进展 2017;37(3):230-234
- 33 Micera A, Stampachiachiere B, Normando EM, et al. Nerve growth factor modulates toll-like receptor (TLR) 4 and 9 expression in cultured primary VKC conjunctival epithelial cells. *Mol Vis* 2009;15:2037-2044
- 34 Reins RY, Lema C, Courson J, et al. MyD88 deficiency protects

against dry eye-induced damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59(7):2967-2976

35 Redfern RL, Patel N, Hanlon S, et al. Toll-like receptor expression and activation in mice with experimental dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(2):1554-1563

36 杨青霞, 毛怡清, 张燕芳, 等. 氟西汀对人结膜上皮细胞 TLR2/NF- κ B 信号通路和炎性因子的影响. *中国临床药理学与治疗学* 2019;24(11):1227-1233

37 Karlsen M, Jakobsen K, Jonsson R, et al. Expression of toll-like receptors in peripheral blood mononuclear cells of patients with primary Sjögren's syndrome. *Scand J Immunol* 2017;85(3):220-226

38 Ainola M, Porola P, Takakubo Y, et al. Activation of plasmacytoid dendritic cells by apoptotic particles - mechanism for the loss of immunological tolerance in Sjögren's syndrome. *Clin Exp Immunol* 2018;191(3):301-310

39 Nakamura H, Horai Y, Shimizu T, et al. Modulation of apoptosis by cytotoxic mediators and cell-survival molecules in Sjögren's syndrome. *Int J Mol Sci* 2018;19(8):2369

40 马超英, 耿耘. 论中医扶正祛邪法则在调控和诱导全身炎症反应综合征/代偿性抗炎反应综合征平衡中的应用. *中国中西医结合急救杂志* 2006;13(1):3-5

41 吕婵, 黎琴, 黄明丽, 等. 中药热敷联合雷火灸治疗干眼症疗效观察. *广西中医药大学学报* 2019;22(2):31-33

42 魏施美. 丹栀逍遥散内服外熏联合聚乙二醇滴眼液治疗肝经郁热型干眼的疗效观察. *福建中医药大学* 2019

43 林崇泽, 严海君, 秦源, 等. 益气养阴祛瘀中药对干燥综合征患者血清 TLR9 表达影响. *辽宁中医药大学学报* 2017;19(1):85-88

44 黄绥心. 益气养阴祛瘀方对 NOD 小鼠 TLR-IFN-BAFF 信号通路的调控作用. *浙江中医药大学* 2014

45 韦尼. 活血解毒方治疗干燥综合征临床及作用机理的研究. *北京中医药大学* 2015

46 孙会兰. 道生散颗粒剂对干眼小鼠模型角结膜组织 TLR4 及 NF- κ B 影响的实验研究. *中国中医科学院* 2018

47 李寿庆, 张海涛, 黄旭东, 等. 中药结合针灸对动眼神经麻痹患者的治疗效果. *中国医药导报* 2018;15(7):115-118, 122

48 张丹. 电针治疗干眼症临床疗效观察及其对 TLRs/NF- κ B 信号通路调节机制研究. *上海中医药大学* 2016

49 Tong L, Lan W, Lim RR, et al. S100A proteins as molecular targets in the ocular surface inflammatory diseases. *Ocul Surf* 2014;12(1):23-31

50 付荣嵘. 瑞巴派特对小鼠干眼的治疗作用及其抗炎机制研究. *中国医科大学* 2018