

炎症介质在干眼发病机制中的作用和抗炎治疗进展

丁宁^{1,2}, 邓伟民³, 高卫萍¹

引用: 丁宁, 邓伟民, 高卫萍. 炎症介质在干眼发病机制中的作用和抗炎治疗进展. 国际眼科杂志 2021;21(11):1881-1886

基金项目: 国家自然科学基金项目 (No.81774419)

作者单位: ¹(210029) 中国江苏省南京市, 南京中医药大学附属医院眼科; ²(210008) 中国江苏省南京市, 南京大学医学院附属鼓楼医院眼科; ³(210029) 中国江苏省南京市, 东南大学附属中大医院

作者简介: 丁宁, 女, 南京中医药大学博士研究生, 研究方向: 中医眼科。

通讯作者: 高卫萍, 南京中医药大学教授, 主任中医师, 研究方向: 中医眼科. 260790@njucm.edu.cn

收稿日期: 2021-03-10 修回日期: 2021-09-18

摘要

干眼作为多因素引起的复杂疾病, 其发病机制也复杂多样, 目前认为泪膜不稳定、泪液渗透压升高、眼表炎性和神经异常等为干眼公认的发病机制, 并且炎症作为干眼生理病理发病的关键机制被得到证实, 为了更全面地了解干眼的炎症级联反应, 此次重点讨论与干眼相关的关键因子和细胞介质的作用以及相关抗炎治疗。

关键词: 干眼; 炎症; 炎症介质; 抗炎治疗

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2021.11.09

Role of inflammatory mediators in the pathogenesis and the progress of anti-inflammatory treatment of dry eye

Ning Ding^{1,2}, Wei-Min Deng³, Wei-Ping Gao¹

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No.81774419)

¹Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China; ²Department of Ophthalmology, Nanjing Drum Tower Hospital, the Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China; ³Zhongda Hospital, Southeast University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Wei-Ping Gao. Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. 260790@njucm.edu.cn

Received: 2021-03-10 Accepted: 2021-09-18

Abstract

• Dry eye is a complex disease caused by multiple factors which pathogenesis is complex and diverse. At present,

the tear film instability, the increase of tear osmotic pressure, ocular surface inflammation and neurological abnormalities are recognized as the pathogenesis of dry eye. Particularly, inflammation has been confirmed as the key mechanism for the pathogenesis of the dry eye. In this case, this study focuses on discussing the role of critical factors and cell mediators related to dry eye and the anti-inflammatory treatments for it to understand the inflammatory cascade of the dry eye more comprehensively.

• KEYWORDS: dry eye; inflammation; inflammatory mediators; anti-inflammatory treatment

Citation: Ding N, Deng WM, Gao WP. Role of inflammatory mediators in the pathogenesis and the progress of anti-inflammatory treatment of dry eye. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021;21(11):1881-1886

0 引言

随着视频终端的广泛使用, 环境因素的改变以及人口老龄化趋势的显现, 干眼的患病率呈上升趋势, 且目前已经成为全球普遍存在的眼科疾患, 严重危害人们的健康。干眼患者常有眼干涩、异物感、刺痛、视疲劳、光敏感、视力波动等主观感觉, 严重者甚至影响生活。2020年在中国干眼专家共识中提出干眼新定义: 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, 可伴有眼表炎性反应、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^[1]。干眼作为多因素引起的复杂疾病, 其发病机制也复杂多样, 从目前的研究结果来看, 干眼的发病机制还未有确切的结论, 目前认为泪膜不稳定、泪液渗透压升高、眼表炎性和神经异常等为干眼公认的发病机制, 并且炎症作为干眼生理病理发病的关键机制被得到证实^[2], 高渗眼表环境可能是急性免疫反应触发因素^[3], 各种原因导致的高渗泪液刺激免疫反应通过激活炎症级联反应, 刺激眼表炎症介质的产生和释放, 不仅损害眼表上皮细胞, 而且这种恶性循环随着免疫系统的失调而持续发生^[4-6]。为了更全面地了解干眼的炎症级联反应, 此次重点讨论与干眼相关的关键因子和细胞介质的作用。

1 炎症在干眼发病机制中的作用

1.1 分子介质

1.1.1 细胞因子和趋化因子 细胞因子是介导细胞间通讯的信号分子, 其中促炎细胞因子是由于渗透异常、炎性或机械性损伤而产生和上调^[7]。而白细胞介素(IL)是在白细胞之间介导通讯的细胞因子, 包括上皮细胞在内的许多不同类型的细胞都能够产生白介素并对其作出反应^[8]。

IL、肿瘤坏死因子(TNF)、表皮细胞等细胞因子互相作用参与眼表炎症反应^[9]。国内外临床研究一致报道了干眼患者泪液和结膜上皮细胞中IL-1、IL-6、转化生长因子- β (TGF- β)、TNF- α 和TNF- β 等细胞因子显著上调^[7-8,10]。IL-1是参与炎症反应的促炎细胞因子,可诱导细胞因子和趋化因子(IL-6、IL-8、TNF- α 、单核细胞趋化蛋白-1和粒细胞集落刺激因子)以及基质金属蛋白酶(MMP)等的产生^[11-12]。其中IL-1 β 与上皮细胞鳞状化生相关,导致角膜上皮屏障功能丧失^[13]。干扰素- γ (IFN- γ)是辅助性T细胞1(Th1)的标志性细胞因子,它是参与免疫反应的关键因子,临床研究发现泪液缺乏型干眼患者结膜中IFN- γ 的表达高于正常人,并且IFN- γ 与结膜杯状细胞的丢失和黏蛋白缺乏呈正相关,与临床上结膜上皮疾病的严重程度相关^[14]。这些发现与小鼠模型研究一致,小鼠模型研究显示干眼引起的IFN- γ 表达增加也同样促使结膜杯状细胞的丢失^[15]。研究者甚至在人泪腺、唾液、结膜、角膜和血液中都发现了高水平的IFN- γ 表达,提出将IFN- γ 作为干眼和干燥综合征的生物标志物^[16]。辅助性T细胞17(Th17)的细胞因子IL-17可以破坏角膜上皮屏障,一方面IL-17会诱导上皮、间质和免疫细胞分泌促炎细胞因子(IL-6、TNF- α 、IL-1和IL-8),另一方面在干眼小鼠模型实验中发现IL-17可以刺激MMP-3和MMP-9的产生,而MMP-3和MMP-9的产生能够破坏角膜上皮屏障功能^[17]。

趋化因子是“趋化细胞因子”家族,是在趋化性的过程中调节免疫细胞定向迁移的细胞因子,通过与细胞表面表达的特定趋化因子受体结合来指导免疫细胞的运动。在血管内皮趋化因子与其相应受体结合,诱导整合蛋白构象化,从而促进白细胞外渗^[18]。趋化因子一旦脱离血管系统,就会结合相应受体诱导白细胞定向迁移,白细胞遵循趋化因子的趋化梯度到达其预定的目的地^[19]。在干眼患者的泪液和结膜上皮细胞中检测到高表达的炎症趋化因子:IL-8、巨噬细胞炎性蛋白2(MIP-2)、CCR5、CXCL1、CXCL10、CCL4/MIP-1 α 、CCL3/MIP-1 β 、CXCL9、CXCL910、CXCL911^[8,20-24]。在神经营养素缺乏症小鼠干眼模型中,发现干眼小鼠角膜上皮屏障功能受损,同时在角膜和泪液中诱导出高表达的MIP-2,MIP-2是IL-8的同源物,可促进白细胞募集,此次发现提供了趋化因子与干眼病理之间联系的证据^[22]。在另一项实验研究中发现,趋化因子和趋化因子受体(CCL20、CCR6、CXCR3)的基因缺失或使用药理阻滞可以阻止干眼的发展,并可以降低自身反应性T细胞的致病性^[25-26]。

1.1.2 MMP MMP是一类属于以锌、钙金属离子作为辅助,参与组织重塑为特征的蛋白酶和内肽酶,是泪液中发现的最重要的蛋白酶^[27-28]。这些酶参与细胞外基质蛋白降解、细胞表面受体的裂解、凋亡配体(如FAS配体)的释放、趋化因子和细胞因子的激活,也在细胞增殖、迁移、分化、凋亡和宿主防御中起到关键作用^[28]。在动物干眼模型中发现角膜上皮MMP-1、MMP-3、MMP-9、MMP-13的高表达,其中MMP-9可以裂解角膜上皮基底膜和紧密连接蛋白,增加角膜上皮的通透性,从而损害了角膜上皮屏

障功能^[29-30]。研究者进行MMP-9基因敲除、使用MMP-9抑制剂如糖皮质激素和强力霉素,可以防止干燥诱导的角膜上皮屏障破坏^[30-31]。一种MMP-9检测系统(Inflamma Dry[®], RPS, Sarasota, FL)被批准用于干眼患者泪液中MMP-9进行定性评估,如果泪液中MMP-9超过40ng/mL,则检测结果为阳性,该测试可在诊断干眼时提供85%的敏感性和94%的特异性^[32],可以在干眼临床研究中提供客观指标。

1.1.3 细胞黏附因子 细胞黏附分子是通过结合细胞外基质的成分来增强细胞迁移的表面分子。这些物质会促进免疫细胞在干眼患者眼表的渗透。CD4⁺Th1细胞是在小鼠模型和干眼患者中发现的第一个致病性淋巴细胞亚群,而黏附分子的相互作用可以促进效应T细胞的募集和激活^[33]。在干眼小鼠的结膜、血管内皮和泪腺组织中已发现细胞间黏附分子-1(ICAM-1)和血管细胞黏附分子(VCAM-1)水平的升高,同时在干眼鼠模型中使用抗ICAM-1和淋巴细胞功能相关抗原-1(LFA-1)的单克隆抗体治疗后,降低了干眼模型中的眼表炎症浸润,表明ICAM-1的表达与干眼的进展和严重程度呈正相关,目前已有研究证明靶向抑制ICAM-1的疗法可用于治疗干眼^[34-35]。

1.1.4 组织相容性复合物 人类白细胞抗原(HLA-DR)是人类的主要组织相容性复合体(MHC)的表达产物,与共刺激物B7(CD80和CD86)和分化簇(CD40、CD154)均参与抗原呈递细胞和T细胞的相互作用。研究发现这些标记物在干眼模型中增加,表明在该疾病过程出现过抗原呈递^[36]。另一项研究发现TNF- α 、IFN- γ 和IL-1 β 可以促进抗原呈递细胞上ICAM-1、MHC II、CD80和CD86的表达,在IFN- γ 的刺激下,角膜上皮细胞MHC II表达增加,同时在促炎细胞因子增多的环境中,结膜上皮过度表达MHC II的同时杯状细胞减少^[36]。Fas和Fas配体是另外两种人类白细胞抗原亚型,它们可以调节眼表细胞凋亡,在干眼患者的结膜和泪腺中发现这些免疫调节分子,表明这些分子在免疫细胞激活中起调节作用^[37]。

1.2 细胞介质 抗原呈递细胞(APC)、效应T细胞、调节性T细胞和自然杀伤细胞(NK)等是炎症级联反应中不可或缺或细胞介体。

1.2.1 角膜APC APC对微生物病原体的危险信号产生反应,通过主要的MHC和共同刺激分子对抗原进行加工和呈递。APC包含树突状细胞、巨噬细胞、B细胞等,APC存在于健康的角膜基质中,当其数量异常增加可以上调共刺激物CD80/86、趋化因子受体CCR7和MHC II的表达,并将抗原呈递给CD4⁺T细胞^[31];在干眼实验模型中,观察到APC的亚群CD11b⁺细胞在角膜中浸润和MHC II类的表达,表明干眼模型可能会引起眼表APC的动员和成熟^[38]。角膜共聚焦显微镜研究证实了干燥综合征患者角膜中树突状细胞的异常增多^[17,39],从而进一步证明了APC与干眼的关系。

1.2.2 Th1细胞和Th17细胞 呈递抗原的目的是激活效应T细胞,炎症介质激活的APC迁移至局部淋巴结,然后使未成熟的T细胞分化成CD4⁺T细胞,上调各种细胞因

子和趋化因子、ICAM,以及血管内皮生长因子^[37],其中 Th1 细胞和 Th17 细胞被认为是干眼中的主要 CD4⁺T 细胞^[40]。Th1 细胞主要分泌 IFN- γ ,IFN- γ 可以促使结膜杯状细胞损失、角膜屏障破坏和泪腺腺泡损失,而 Th17 细胞分泌的 IL-17 不仅可以引起小鼠干眼模型角膜的屏障破坏,还可以通过 VEGFD/C-VEGFR3 信号传导途径,上调血管内皮生长因子的表达诱导角膜淋巴管生成^[16-17,41],这些在角膜中新形成的淋巴管是抗原和 APC 在眼表和淋巴结之间移动的一种方式。研究发现在干眼小鼠模型中观察到功能失调的调节性 T 细胞(Tregs)不能抑制效应 T 细胞的激活,同时会产生 IFN- γ 和 IL-17,这表明机体免疫环境破坏和效应 T 细胞的产生可能是由于 Tregs 的抑制作用不足导致的^[42-43]。

1.2.3 Tregs Tregs 是参与抑制免疫应答的独特的 T 细胞家族。已经在干燥综合征、系统性红斑狼疮和类风湿性关节炎等自身免疫疾病中发现了 Tregs 的异常,而这些疾病都与干眼相关。Tregs 通过抑制自身反应性 T 细胞来减弱免疫反应:(1)Tregs 通过分泌抗炎细胞因子(TGF- β 和 IL-10)来抑制促炎细胞因子过度产生;(2)通过 Treg/APC 或 Treg/T 效应细胞的相互作用来限制效应 T 细胞的启动^[44]。当 Tregs 抑制作用不足会导致免疫耐受性破坏和效应 T 细胞的过度产生。在干眼模型中,Tregs 的功能异常会加剧眼表炎症^[42]。

1.2.4 NK NK 能够分泌促炎细胞因子并与多种自身免疫性疾病的发病机制相关。但是对于 NK 在干眼中发挥的作用仍未完全知晓,研究发现在干眼患者结膜上皮中未发现 NK 显著增加,这可能是由于接受试验的干眼患者处于病程的慢性阶段^[45],另一项实验研究发现,在干眼小鼠眼表诱导活化的 NK,NK 可以分泌 IFN- γ 直接损伤眼表,同时促进淋巴管中的 APC 的成熟进一步诱导干眼发生^[46]。目前对于 NK 在干眼中发挥作用的机制仍需要进一步研究。

1.3 细胞内信号传导 在干眼的炎症反应可以激活眼表中如丝裂原活化蛋白激酶通路(MAPK)和核因子 κ B 通路(NF- κ B)的炎症途径;JNK/c-Jun 和 ERK1/2 信号转导途径的激活可以同时激活巨噬细胞^[47];p38 MAPK 的激活可以介导 TNF- α 和 MIP-2 的释放,以及中性粒细胞和巨噬细胞向趋化因子 MIP-2 和 KC 的迁移^[48];ERK 和 p38 MAPK 通路的交叉作用抑制了 TGF- β 对促炎细胞因子的抑制作用^[49]。MAPK 信号传导途径还可以刺激激活转录因子例如 NF- κ B,NF- κ B 作为多种促炎介质的关键转录因子,在不同靶细胞中调节产生促炎细胞因子、趋化因子和 MMPs^[50]。此类炎性介质可响应环境、微生物应激而使未成熟 APC 的活化和成熟,成熟的 APC 迁移到淋巴系统,并引发未成熟的 T 细胞产生自身反应性 CD4⁺T 辅助细胞,进一步分泌促炎细胞因子在眼表发生炎症的恶性循环^[51]。

在干眼的发病机制中炎症的自我延续周期涉及眼表和相关的淋巴管以及周围的脉管系统。泪液渗透压过高会激活细胞内信号通路,导致促炎细胞因子(IL-1、IL-6 和 TNF- α)的产生。这激发了成熟的 APC 的活化,这些

APC 通过传入淋巴系统迁移到引流淋巴结,并诱导效应 T 细胞(Th1 和 Th17)通过传出脉管系统迁移到眼表分泌 IFN- γ 和 IL-17,上调趋化因子、趋化因子受体、ICAM-1 和 MMPs 进一步促进致病作用^[40]。

2 干眼的抗炎治疗

2.1 糖皮质激素 糖皮质激素主要通过糖皮质激素受体结合并调节抗炎和促炎基因的表达来减轻炎症^[52]。糖皮质激素可以抑制 NF- κ B 信号通路,从而抑制促炎介质产生和促进淋巴细胞凋亡。糖皮质激素可以抑制多种促炎介质,包括 ICAM-1、MMP、前列腺素、细胞因子、趋化因子和磷脂酶 A2,另外糖皮质激素还可以抑制白细胞浸润^[53]。临床试验证明局部使用糖皮质激素可以有效治疗干眼,但该药物的副作用例如高眼压、白内障、感染等限制了它的长期使用,所以局部使用糖皮质激素往往仅限于干眼加重的短期治疗。

2.2 环孢霉素 环孢菌素发挥作用的机制有两点:(1)抑制 T 细胞活化发挥其免疫调节作用。通过与亲环蛋白结合并抑制钙调磷酸酶来抑制炎症,从而降低 IL-2 和其他促炎因子基因的转录来抑制 T 细胞活化和迁移^[54]。临床试验中发现,使用 0.05%~0.1% 环孢素 A(CsA)治疗 6mo 后干眼患者眼表淋巴细胞减少,IL-6 的表达减少,结膜杯状细胞增加^[55]。另一研究发现,在苯扎氯铵诱导的干眼小鼠模型中,CsA 每天 2 次治疗 2wk,降低促炎细胞因子和趋化因子 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、ICAM-1、VCAM-1 的表达^[56]。(2)抑制细胞凋亡。在小鼠干眼模型中发现环孢菌素显著降低结膜上皮细胞的凋亡^[57]。在干眼患者中局部应用环孢霉素可显著降低结膜上皮细胞凋亡的分子标记:CD40、CD40 配体和 Fas(又称 APO-1,CD95)^[52]。1mg/mL CsA 阳离子乳剂(Ikervis[®],Santen)于 2015 年获欧洲药品管理局(EMA)批准,是欧洲唯一获批的含 CsA 的药物,用于治疗严重干眼患者^[55]。

2.3 四环素衍生物 四环素衍生物具有多种抗炎特性,可以抑制 MMP 活性和合成、一氧化氮的合成、胶原酶活性和 B 细胞激活^[38]。研究发现,多西环素可以抑制人眼表 IL-1、MMP-1、MMP-13、MMP-10、MMP-9 的蛋白表达和 RNA 的转录^[58]。在干眼实验模型中,局部使用 0.025% 强力霉素可以减少 MMP-9、IL-1 α 、IL-1 β 、TNF- α 的表达,同时可以抑制 MAPK 通路在角膜上皮上的激活^[59]。研究还发现,强力霉素不仅可以抑制 MAPK 和 NF- κ B 途径的激活,而且可以保护角膜上皮屏障功能和结膜杯状细胞,其表现与甲强龙相似的维持角膜上皮完整性的能力^[30]。

2.4 大环内酯类 研究表明,大环内酯类不仅具有抗菌活性外还有抗炎特性,酵母聚糖诱导的干眼模型中使用阿奇霉素可以阻断 NF- κ B 信号通路的激活,抑制人角膜上皮细胞促炎细胞因子(TNF- α 、IL-1 β)、趋化因子(IL-6、RANTES)以及 MMP(MMP-1、MMP-3、MMP-9)的产生,暗示了阿奇霉素具有治疗眼表炎症的潜力^[60]。另外研究发现阿奇霉素可以显著增加胆固醇、胆固醇酯、磷脂和溶酶体的细胞蓄积,对蒸发过强型干眼具有独特的治疗作用^[61]。他克莫司(FK506)是一种具有免疫抑制特性的大

环内酯类抗生素,FK506与CsA的作用机制相似,起到钙调神经磷酸酶抑制剂的作用,通过阻断IL-4、IL-8等产生从而抑制T淋巴细胞的增殖^[62]。FK506对角膜和结膜具有良好的渗透性,可以有效减少炎症。

2.5 利非斯特 利非斯特(Lifitegrast)是一种新型的小分子整合蛋白拮抗剂,可阻断ICAM-1与淋巴细胞功能相关抗原1(LFA-1)的结合^[35]。Ⅲ期临床试验表明,利非斯特被设计为模拟ICAM-1上的LFA-1结合表位,干扰LFA-1和ICAM-1相互作用,抑制T细胞介导的炎症级联反应中的细胞因子释放^[63]。研究表明,LFA-1/ICAM-1与CD4⁺T细胞介导的干眼的免疫发病机制有关,并且可能在促进眼表组织中T细胞的黏附/浸润和活化中起作用,局部使用5.0%利非斯特眼药水可以迅速减轻干眼症状和眼表染色,2016年在美国获准用于干眼的治疗^[64]。

2.6 必需脂肪酸 研究表明,必需脂肪酸尤其是不饱和脂肪酸omega-3的施用可以减轻干眼的严重程度^[65]。口服鱼油和磷虾油中omega-3替代品的90d试验以泪液渗透压的平均变化和眼表疾病指数得分的变化作为主要指标,两种疗法均能显著降低轻度至中度干眼参与者的泪液渗透压,并提高其泪膜稳定性。研究还发现磷虾油组泪膜中的IL-17水平明显降低,这为磷虾油具有抗炎作用提供了依据^[66]。omega-6通常被认为是促炎介质,但补充特定的omega-6必需脂肪酸如花生四烯酸和亚油酸及其前体也可以改善干眼症状^[67]。

干眼的症状和体征通常会有不一致的情况,如干眼典型的症状为干涩、异物感、眼胀、眼痛等,而部分干眼患者对上述症状自我感觉并不明显。炎症是干眼发病机制中的重要环节,而炎症的恶性循环加重干眼,作为检测干眼强有力的证据,临床通常可以增加检测上述的炎性介质来进一步帮助诊断。抗炎治疗干眼不可或缺,其有效性也进一步证明了炎症在干眼发病中的作用。在短期内使用抗炎药物治疗可以针对性地抑制干眼炎症,从而缓解症状。另外针灸作为我国传统医学治疗手段同样被证实可以抑制干眼眼表炎症,其安全性和有效性被得到认可^[68],其可以作为缓解干眼症状的长期治疗手段。我们认为在使用抗炎药物的同时,可以重视与针刺结合的治疗方法,共同达到缓解干眼的作用。

参考文献

- 1 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;6(6):418-422
- 2 Wei Y, Asbell PA. The core mechanism of dry eye disease is inflammation. *Eye Contact Lens* 2014;40(4):248-256
- 3 Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf* 2017;15(3):438-510
- 4 Pflugfelder SC, de Paiva CS, Li DQ, et al. Epithelial-immune cell interaction in dry eye. *Cornea* 2008;27(Suppl 1):S9-11
- 5 Corrales RM, Stern ME, De Paiva CS, et al. Desiccating stress stimulates expression of matrix metalloproteinases by the corneal epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(8):3293-3302
- 6 Rosette C, Karin M. Ultraviolet light and osmotic stress: activation of the JNK cascade through multiple growth factor and cytokine receptors.

- Science* 1996;274(5290):1194-1197
- 7 Massingale ML, Li XH, Vallabhajosyula M, et al. Analysis of inflammatory cytokines in the tears of dry eye patients. *Cornea* 2009;28(9):1023-1027
- 8 Enríquez-de-Salamanca A, Castellanos E, Stern ME, et al. Tear cytokine and chemokine analysis and clinical correlations in evaporative-type dry eye disease. *Mol Vis* 2010;16:862-873
- 9 唐颖, 田甜, 葛红岩. 干眼症发病机制与发病因素的研究进展. 医学综述 2019;25(11):2196-2201
- 10 Zhang C, Xi L, Zhao SZ, et al. Interleukin-1 β and tumour necrosis factor- α levels in conjunctiva of diabetic patients with symptomatic moderate dry eye: case-control study. *BMJ Open* 2016;6(8):e010979
- 11 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
- 12 Wilson SE, Esposito A. Focus on molecules: interleukin-1; a master regulator of the corneal response to injury. *Exp Eye Res* 2009;89(2):124-125
- 13 Kimura K, Teranishi S, Nishida T. Interleukin-1beta-induced disruption of barrier function in cultured human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(2):597-603
- 14 Pflugfelder SC, De Paiva CS, Moore QL, et al. Aqueous tear deficiency increases conjunctival interferon- γ (IFN- γ) expression and goblet cell loss. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(12):7545-7550
- 15 Zhang X, De Paiva CS, Su Z, et al. Topical interferon-gamma neutralization prevents conjunctival goblet cell loss in experimental murine dry eye. *Exp Eye Res* 2014;118:117-124
- 16 Ogawa Y, Shimizu E, Tsubota K. Interferons and dry eye in sjögren's syndrome. *Int J Mol Sci* 2018;19(11):3548
- 17 De Paiva CS, Chotikavanich S, Pangelinan SB, et al. IL-17 disrupts corneal barrier following desiccating stress. *Mucosal Immunol* 2009;2(3):243-253
- 18 Ghannam S, Dejou C, Pedretti N, et al. CCL20 and β -defensin-2 induce arrest of human Th17 cells on inflamed endothelium *in vitro* under flow conditions. *J Immunol* 2011;186(3):1411-1420
- 19 Hughes CE, Nibbs RJB. A guide to chemokines and their receptors. *Febs J* 2018;285(16):2944-2971
- 20 Simmons KT, Xiao Y, Pflugfelder SC, et al. Inflammatory response to lipopolysaccharide on the ocular surface in a murine dry eye model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(6):2443-2451
- 21 Nicolle P, Liang H, Reboussin E, et al. Proinflammatory markers, chemokines, and enkephalin in patients suffering from dry eye disease. *Int J Mol Sci* 2018;19(4):1221
- 22 Song XJ, Li DQ, Farley W, et al. Neurturin-deficient mice develop dry eye and keratoconjunctivitis sicca. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(10):4223-4229
- 23 D'Souza S, Tong L. Practical issues concerning tear protein assays in dry eye. *Eye Vis Lond Engl* 2014;1:6
- 24 Cavet ME, Harrington KL, Ward KW, et al. Mapracorat, a novel selective glucocorticoid receptor agonist, inhibits hyperosmolar-induced cytokine release and MAPK pathways in human corneal epithelial cells. *Mol Vis* 2010;16:1791-1800
- 25 Dohlman TH, Chauhan SK, Kodati S, et al. The CCR6/CCL20 axis mediates Th17 cell migration to the ocular surface in dry eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(6):4081-4091
- 26 Coursey TG, Bohat R, Barbosa FL, et al. Desiccating stress-induced chemokine expression in the epithelium is dependent on upregulation of NKG2D/RAE-1 and release of IFN- γ in experimental dry eye. *J Immunol* 2014;193(10):5264-5272
- 27 de Souza GA, Godoy LM, Mann M. Identification of 491 proteins in the tear fluid proteome reveals a large number of proteases and protease

- inhibitors. *Genome Biol* 2006;7(8):R72
- 28 van Lint P, Libert C. Chemokine and cytokine processing by matrix metalloproteinases and its effect on leukocyte migration and inflammation. *J Leukoc Biol* 2007;82(6):1375-1381
- 29 Stern ME, Schaumburg CS, Pflugfelder SC. Dry eye as a mucosal autoimmune disease. *Int Rev Immunol* 2013;32(1):19-41
- 30 Kim HS, Luo LH, Pflugfelder SC, et al. Doxycycline inhibits TGF-beta1-induced MMP-9 via Smad and MAPK pathways in human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(3):840-848
- 31 Tsubota K, Pflugfelder SC, Liu ZG, et al. Defining dry eye from a clinical perspective. *Int J Mol Sci* 2020;21(23):9271
- 32 Pflugfelder SC, de Paiva CS. The pathophysiology of dry eye disease: what we know and future directions for research. *Ophthalmology* 2017;124(11s):S4-S13
- 33 Stern ME, Gao J, Schwalb TA, et al. Conjunctival T-cell subpopulations in Sjögren's and non-Sjögren's patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43(8):2609-2614
- 34 Gao J, Morgan G, Tieu D, et al. ICAM-1 expression predisposes ocular tissues to immune-based inflammation in dry eye patients and Sjögren's syndrome-like MRL/lpr mice. *Exp Eye Res* 2004;78(4):823-835
- 35 Semba C, Gadek T. Development of lifitegrast: a novel T-cell inhibitor for the treatment of dry eye disease. *Clin Ophthalmol* 2016;10:1083
- 36 Brignole F, Pisella PJ, Goldschild M, et al. Flow cytometric analysis of inflammatory markers in conjunctival epithelial cells of patients with dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(6):1356-1363
- 37 Tsubota K, Fujita H, Tsuzaka K, et al. Quantitative analysis of lacrimal gland function, apoptotic figures, Fas and Fas ligand expression of lacrimal glands in dry eye patients. *Exp Eye Res* 2003;76(2):233-240
- 38 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
- 39 Goyal S, Chauhan SK, El Amman J, et al. Evidence of corneal lymphangiogenesis in dry eye disease: a potential link to adaptive immunity? *Arch Ophthalmol* 2010;128(7):819-824
- 40 Ganesalingam K, Ismail S, Sherwin T, et al. Molecular evidence for the role of inflammation in dry eye disease. *Clin Exp Optom* 2019;102(5):446-454
- 41 Chauhan SK, Jin Y, Goyal S, et al. A novel pro-lymphangiogenic function for Th17/IL-17. *Blood* 2011;118(17):4630-4634
- 42 Ratay ML, Glowacki AJ, Balmert SC, et al. Treg-recruiting microspheres prevent inflammation in a murine model of dry eye disease. *J Control Release* 2017;258:208-217
- 43 Coursey TG, Bian F, Zaheer M, et al. Age-related spontaneous lacrimal keratoconjunctivitis is accompanied by dysfunctional T regulatory cells. *Mucosal Immunol* 2017;10(3):743-756
- 44 Keino H, Horie S, Sugita S. Immune privilege and eye-derived T-regulatory cells. *J Immunol Res* 2018;2018:1679197
- 45 Barabino S, Montaldo E, Solignani F, et al. Immune response in the conjunctival epithelium of patients with dry eye. *Exp Eye Res* 2010;91(4):524-529
- 46 Chen YH, Chauhan SK, Saban DR, et al. Interferon-gamma-secreting NK cells promote induction of dry eye disease. *J Leukoc Biol* 2011;89(6):965-972
- 47 Sodhi A, Biswas SK. Monocyte chemoattractant protein-1-induced activation of p42/44 MAPK and c-Jun in murine peritoneal macrophages: a potential pathway for macrophage activation. *J Interf Cytokine Res* 2002;22(5):517-526
- 48 Nick JA, Young SK, Brown KK, et al. Role of p38 mitogen-activated protein kinase in a murine model of pulmonary inflammation. *J Immunol* 2000;164(4):2151-2159
- 49 Xiao YQ, Malcolm K, Worthen GS, et al. Cross-talk between ERK and p38 MAPK mediates selective suppression of pro-inflammatory cytokines by transforming growth factor-B. *J Biol Chem* 2002;277(17):14884-14893
- 50 Yang Y, Huang C, Lin X, et al. 0.005% preservative-free latanoprost induces dry eye-like ocular surface damage via promotion of inflammation in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59(8):3375-3384
- 51 Li DQ, Luo L, Chen Z, et al. JNK and ERK MAP kinases mediate induction of IL-1beta, TNF-alpha and IL-8 following hyperosmolar stress in human limbal epithelial cells. *Exp Eye Res* 2006;82(4):588-596
- 52 Bucolo C, Fidilio A, Fresta CG, et al. Ocular pharmacological profile of hydrocortisone in dry eye disease. *Front Pharmacol* 2019;10:1240
- 53 Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids - new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med* 2005;353(16):1711-1723
- 54 Periman LM, Mah FS, Karpecki PM. A review of the mechanism of action of cyclosporine A: the role of cyclosporine A in dry eye disease and recent formulation developments. *Clin Ophthalmol Auckl N Z* 2020;14:4187-4200
- 55 Baudouin C, Irkeç M, Messmer EM, et al. Clinical impact of inflammation in dry eye disease: proceedings of the ODISSEY group meeting. *Acta Ophthalmol* 2018;96(2):111-119
- 56 Bang SP, Yeon CY, Adhikari N, et al. Cyclosporine A eyedrops with self-nanoemulsifying drug delivery systems have improved physicochemical properties and efficacy against dry eye disease in a murine dry eye model. *PLoS One* 2019;14(11):e0224805
- 57 de Paiva CS, Pflugfelder SC, Ng SM, et al. Topical cyclosporine A therapy for dry eye syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;9(9):CD010051
- 58 Solomon A, Rosenblatt M, Li DQ, et al. Doxycycline inhibition of interleukin-1 in the corneal epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(9):2544-2557
- 59 de Paiva CS, Corrales RM, Villarreal AL, et al. Corticosteroid and doxycycline suppress MMP-9 and inflammatory cytokine expression, MAPK activation in the corneal epithelium in experimental dry eye. *Exp Eye Res* 2006;83(3):526-535
- 60 Li DQ, Zhou N, Zhang L, et al. Suppressive effects of azithromycin on zymosan-induced production of proinflammatory mediators by human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(11):5623-5629
- 61 Liu Y, Kam WR, Ding J, et al. Can tetracycline antibiotics duplicate the ability of azithromycin to stimulate human meibomian gland epithelial cell differentiation? *Cornea* 2015;34(3):342-346
- 62 Milner MS, Beckman KA, Luchs JI, et al. Dysfunctional tear syndrome: dry eye disease and associated tear film disorders - new strategies for diagnosis and treatment. *Curr Opin Ophthalmol* 2017;27(Suppl 1):3-47
- 63 Tauber J, Karpecki P, Latkany R, et al. Lifitegrast ophthalmic solution 5.0% versus placebo for treatment of dry eye disease: results of the randomized phase III OPUS-2 study. *Ophthalmology* 2015;122(12):2423-2431
- 64 Holland EJ, Whitley WO, Sall K, et al. Lifitegrast clinical efficacy for treatment of signs and symptoms of dry eye disease across three randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin* 2016;32(10):1759-1765
- 65 de Paiva CS. Effects of aging in dry eye. *Int Ophthalmol Clin* 2017;57(2):47-64

66 Deinema LA, Vingrys AJ, Wong CY, *et al.* A randomized, double-masked, placebo-controlled clinical trial of two forms of Omega-3 supplements for treating dry eye disease. *Ophthalmology* 2017;124(1):43-52
 67 Downie LE, Ng SM, Lindsley KB, *et al.* Omega-3 and Omega-6

polyunsaturated fatty acids for dry eye disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;12(12):CD011016
 68 Ding N, Wei QB, Deng WM, *et al.* Electroacupuncture alleviates inflammation of dry eye diseases by regulating the $\alpha 7nAChR/NF-\kappa B$ signaling pathway. *Oxidative Med Cell Longev* 2021;2021:1-15

2020 中国科技核心期刊眼科学类期刊主要指标及排名

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	1909	2	0.963	1	73.2	1
眼科新进展	1430	3	0.842	2	66.0	2
国际眼科杂志	2133	1	0.589	5	54.9	3
中华眼科医学杂志电子版	114	10	0.455	8	48.3	4
中华实验眼科杂志	1056	4	0.677	3	43.1	5
中华眼底病杂志	738	5	0.585	6	37.9	6
临床眼科杂志	450	7	0.470	7	37.6	7
眼科	388	8	0.393	9	26.9	8
中华眼视光学与视觉科学杂志	661	6	0.590	4	21.8	9
中国斜视与小儿眼科杂志	240	9	0.376	10	13.6	10

摘编自 2020 版《中国科技期刊引证报告》核心版