

干眼的免疫机制研究进展

高 轶, 魏超群, 弥 禹, 陈 卓, 葛红岩

引用: 高轶, 魏超群, 弥禹, 等. 干眼的免疫机制研究进展. 国际眼科杂志 2022; 22(8): 1313-1317

基金项目: 黑龙江省卫生健康委科研课题 (No.2019-033)

作者单位: (150001) 中国黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学附属第一医院眼科医院

作者简介: 高轶, 在读硕士研究生, 研究方向: 白内障及角膜移植排斥机制的研究及治疗。

通讯作者: 葛红岩, 医学博士, 美国哈佛大学医学院博士后, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 白内障及角膜移植排斥机制的研究及治疗. gehongyan@hrbmu.edu.cn

收稿日期: 2021-10-21 修回日期: 2022-06-29

摘要

干眼是一种由多因素所致, 发病机制众多的常见眼表疾病。随着我国干眼发病率逐年升高, 干眼逐渐引起人们的重视。干眼的发病机制较为复杂, 其中炎症、角膜上皮细胞改变、泪膜成分改变、角膜神经改变、睑板腺功能异常改变等均为重要因素。泪膜高渗导致眼表上皮细胞高渗, 刺激炎症发生级联反应, 眼表炎症反应为干眼发病机制中最为关键的环节。该过程中有多种炎症介质和免疫细胞参与, 越来越多的人认为干眼是一种抗原特异性自身免疫性炎症疾病且二者存在联系。临床治疗中, 各类抗炎药物及促进泪液分泌药物在一定程度上标志着干眼药物治疗的快速发展, 但干眼治疗并非仅仅为了改善症状, 而要根据具体病因展开治疗。近年关于干眼免疫机制的研究日益增多, 据此本文就干眼的免疫机制研究进展进行综述, 希望系统性了解免疫在干眼发生发展过程中的作用及临床意义。

关键词: 干眼; 免疫; 炎症; 白细胞介素; 抗原呈递细胞

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2022.8.15

Research progress on immune mechanism of dry eye

Yi Gao, Chao-Qun Wei, Yu Mi, Zhuo Chen, Hong-Yan Ge

Foundation item: Scientific Research Project of Heilongjiang Provincial Health Commission (No.2019-033)

Eye Hospital, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Correspondence to: Hong - Yan Ge. Eye Hospital, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China. gehongyan@hrbmu.edu.cn

Received: 2021-10-21 Accepted: 2022-06-29

Abstract

• The dry eye is a common ocular surface disease caused

by multiple factors with multiple pathogenesis. With the increasing morbidity of dry eye in our country year by year, dry eye has gradually attracted people's attention. The pathogenesis of dry eye is more complicated whose critical influencing factors include inflammation, corneal and conjunctival epithelial cell changes, tear film composition changes, corneal nerve changes, and meibomian gland dysfunction and so on. The tear film hypertonicity leads to the hypertonicity of the ocular surface epithelial cells, stimulating the cascade of inflammation, which is the most critical part among the pathogenesis of dry eye. A variety of inflammatory mediators and immune cells are involved in this process, and more and more people have reached a consensus that the dry eye is an antigen-specific autoimmune inflammatory disease and they are closely correlated with each. In clinical treatment, various anti-inflammatory drugs and drugs promoting tear secretion mark the rapid development of drug therapy for dry eye to some extent, but dry eye treatment is not only to improve symptoms, but to carry out treatment according to specific etiology. Recently, researches on the immune mechanism of dry eye have been increasing. This article reviewed on the immune progress of dry eye to realize the clinical significance and systematically understand the role of which in the occurrence and development of dry eye.

• KEYWORDS: dry eye; immunity; inflammation; interleukin; antigen presenting cells

Citation: Gao Y, Wei CQ, Mi Y, et al. Research progress on immune mechanism of dry eye. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022; 22(8): 1313-1317

0 引言

干眼是常见的由多因素影响的一种眼表疾病, 其主要特征是泪液分泌减少、泪膜不稳定及泪液渗透压增加, 伴有眼部舒适度降低, 视觉功能受损, 眼表上皮改变^[1]。有报道显示, 在世界范围内干眼的发病率逐步升高, 目前已成为眼科发病率最高的疾病之一。全球范围内干眼的发病率达 5.5%~33.7%, 我国干眼发病率达 21%~30%, 女性发病率高于男性, 其中以围绝经期女性为主, 发病率高达 89.5%^[2-3]。干眼患者由于多种原因触发炎症反应, 造成一系列促炎细胞因子、趋化因子、免疫细胞的变化, 诱导固有性免疫和获得性免疫反应发生, 导致干眼的发生发展。干眼造成的结膜损伤主要表现为鳞状细胞化生, 结膜杯状细胞密度显著下降^[4]。本文主要从干眼相关的炎症因子、驱动免疫的细胞群及免疫反应进行论述, 希望了解免疫在干眼发病机制中的临床意义。

1 炎症因子

1.1 白细胞介素 单核细胞、淋巴细胞、T细胞等多种驱动免疫的细胞合成并分泌白细胞介素(IL),由于刺激物质不同,故而免疫活性细胞产生的IL种类不同。眼表多种IL在干眼的发生发展过程中起着关键作用。

1.1.1 IL-1 IL-1由活性巨噬细胞分泌并发挥免疫调节功能,是IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子(TNF)- α 的诱导剂,同时可促进基质金属蛋白酶(MMPs)产生,破坏角膜上皮屏障功能及泪膜稳定性。IL-1受体包括信号受体(IL-1RI)和诱饵受体(IL-1RII),受体由IL-1和其他因子调控^[5]。相应受体与IL-1结合激活多种信号通路,包括蛋白激酶C(PKC)通路、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路、磷酸肌醇依赖性蛋白激酶通路及PDK通路^[6]。IL-1可结合IL-1R和IL-1R3共受体或TLR2和TLR4招募MyD88,随后磷酸化并激活核转录因子- κ B(NF- κ B)。IL-1 mRNA形成后,产生pro-IL-1,通过caspase-1将其转化为成熟IL-1^[7-8]。IL-1受体拮抗剂(IL-1RI)是IL-1(包括IL-1 α 和IL-1 β)的天然拮抗剂,抑制巨噬细胞炎症小体活化和IL-1 β 产生,通过降低树突状细胞迁移影响淋巴结数量,致使Th1、Th17细胞产生较少^[9-10]。IL-1主要表达形式是IL-1 β ,IL-1 β 、IL-6、IL-10等细胞因子过度表达抑制乙酰胆碱和去甲肾上腺素等神经递质释放,影响眼表感觉神经,削弱泪腺的泪液分泌,造成干眼的发生和加重^[1]。高渗应激诱导活性氧(ROS)产生致使NLRP3炎症小体活化增加,导致分泌IL-1 β 的能力增强,证明ROS-NLRP3-IL-1 β 信号通路在干眼的发展进程中起关键作用^[11]。

1.1.2 IL-6 IL-6是调节T细胞和B细胞的重要因子,可加快巨噬细胞成熟,诱导Th17细胞分化,促进多种趋化因子的产生,引起眼表炎症发生,一般不独立发挥作用。IL-6与其受体结合形成复合物,促使磷酸化信息传导激活,引起转录活化因子-3(STAT-3)转录,使得IL-17水平升高,诱导干眼的发生与发展^[5]。研究表明干眼患者结膜上皮及泪液中IL-1、IL-6、IL-8、IL-33表达水平升高,其中以IL-6水平升高最为显著,并且与干眼相关的眼表参数泪膜破裂时间(TBUT)、Schirmer试验结果呈负相关^[1]。

1.1.3 IL-8 多种细胞分泌IL-8,其对淋巴细胞、中性粒细胞及嗜酸性粒细胞具有趋化作用。在干眼患者中,IL-8通过产生IL-17和干扰素(IFN)- γ 等细胞因子促进T淋巴细胞聚集,这些细胞可损伤眼表,且上述两种细胞因子均与MMPs增加有关^[12]。研究表明在睑板腺功能障碍相关蒸发过强性干眼患者的泪液中IL-8过度表达,且与Schirmer I试验结果呈负相关,且可通过细胞凋亡和细胞毒性引起泪腺和眼表组织损伤,其机制为T淋巴细胞的浸润和激活^[13]。

1.1.4 IL-12 IL-12由巨噬细胞和树突状细胞分泌,其诱导幼稚T细胞分化为Th-1辅助细胞,同时也是IL-6的诱导物。IL-6及IL-12水平在泪腺中显著升高可激活NF- κ B并启动基因转录过程,发挥免疫应答及炎症作用,促进靶蛋白IL-6、IL-12产生^[14]。IL-12分为有活性形式的IL-12p70和非活性形式的IL-12p40,干眼患者中IL-12p70显著增加。研究发现,在干扰素(IFN)- γ 和IL-4存在的情况下,通过Toll样受体介导产生的IL-12增

加^[15]。此外,有研究表明在睑板腺功能障碍相关蒸发过强性干眼患者中IL-12表达水平显著降低,与Schirmer试验结果呈负相关,与角膜染色评分呈弱相关性,但使用人工泪液和类固醇药物时,IL-12水平稍有降低^[16]。

1.1.5 IL-17 IL-17是最近发现的IL家族成员之一,可在眼表募集中性粒细胞,增强T淋巴细胞对抗原的反应,促进IL-1、IL-6及TNF- α 等因子的释放。IL-17还可抑制角膜淋巴管生成。研究显示,IL-17通过诱导眼表MMPs如MMP-3、MMP-9的产生增加角膜的不规则性及通透性,使角膜上皮功能中断形成严重干眼^[17]。眼表干燥刺激下角膜产生CCL20及IL-23受体,促进IL-17产生,同时结膜上皮CD4⁺T细胞数量增加,且动物实验发现在干眼小鼠模型的引流淋巴结中分离出的调节性T细胞(Treg)减少,Th17细胞数量增多^[18-19]。另有研究发现在干眼小鼠模型中,B细胞受体及次级T细胞能刺激诱导IL-17产生,增强B细胞增殖和生发中心的形成^[20]。

1.2 干扰素 T细胞、B细胞及自然杀伤细胞(NK)分泌IFN,其主要作用为增强炎症,刺激巨噬细胞、树突状细胞及增加组织相容性复合物(MHC)的表达。在先天性免疫反应的早期阶段,腺组织和血清中高水平的I型IFN参与其中,而后通过B细胞分泌B细胞激活因子(BAFF)激活可产生I型和II型IFN的T细胞和B细胞,参与干眼进展的晚期阶段^[21]。研究表明IFN- γ 可诱导结膜杯状细胞丢失,导致黏蛋白分泌减少,同时也可以通过激活外源性凋亡途径诱导角膜上皮细胞凋亡和组织破坏^[11,22]。IFN- γ 与泪液渗透压、眼表荧光染色评分、Schirmer试验结果等干眼相关参数密切相关^[16]。

1.3 TNF- α TNF- α 发挥诱导活性氧自由基、致炎因子的作用继而调节炎症反应相关细胞的聚集、黏附和迁移。在干眼中TNF- α 、IL-1、IL-6促使未成熟的抗原呈递细胞(APC)活化,趋化因子受体7(CCR7)诱导其迁移至淋巴组织^[23]。TNF- α 激活MMP-9,限制纤维化同时导致泪液产生减少。相关研究证实干燥综合征(SS)患者体内TNF- α 水平升高且与Schirmer试验结果呈负相关;Stevens-Johnson综合征(SJS)患者TNF- α 水平降低,表明肌成纤维细胞可抑制细胞凋亡和纤维化,同时TNF- α 水平与SJS严重程度有关^[16]。

1.4 基质金属蛋白酶 MMPs是一种在伤口愈合和骨骼发育等正常生理过程中发挥细胞迁移和重塑组织作用的多结构钙离子依赖性酶^[24]。MMPs通过作用于Occudin等紧密连接蛋白和角膜上皮基底膜蛋白,降解细胞外基质,破坏眼表上皮屏障,导致上皮细胞丢失和角膜表面不规则^[25]。干眼患者因泪液高渗会刺激角结膜上皮分泌各型MMPs,其中MMP-9水平升高最为显著^[16]。研究证实,MMP-9是炎症的早期标志物,干眼患者MMP-9水平升高且其活动性与干眼的严重性呈正相关^[26]。泪液中的基质金属蛋白酶抑制剂(TIMP-1)是一种糖蛋白,可拮抗MMPs在细胞外基质降解中的作用,具有抗炎作用^[12]。

1.5 趋化因子 在角膜发生炎症或感染状态下由常驻和募集而来的白细胞及细胞因子激活角膜上皮细胞、成纤维细胞及内皮细胞分泌趋化因子。趋化因子具有趋化特性,通过与特定的趋化因子受体结合辅助免疫细胞向淋巴组织定向迁移^[27]。CCR6/CCL20轴在介导干眼Th17细胞迁

移中起到关键作用,在 CCL20 的功能阻断后,迁移到角膜上的 Th17 细胞数量减少,导致干眼的眼表免疫反应及干眼症状的发生率明显降低^[28]。泪腺中趋化因子 CCL22 的释放可抑制泪液分泌减少及杯状细胞耗竭,致使干眼症状减轻,这可能与泪腺中 Treg 细胞的增加和 Th1 细胞的减少有关^[29]。在干眼患者中,特别是干燥综合征患者中 CXCL9、CXCL10、CXCL11、CXCR3、CXCR5 的表达增加^[30]。在角膜上皮处于炎症和干燥的情况下 IL-8/CXCL8 水平升高,吸引白细胞迁移到角膜,且与干眼相关参数和痛觉相关。IFN- γ 刺激后诱导角膜上皮细胞释放 IP10/CXCL10,其被认为是 Th1 细胞和 NK 细胞的有效化学诱导物。体内活化 T 细胞的运输同样也需要趋化因子受体,CCR5 和 CXCR3 在 Th1 细胞表达,CCR4 在 Th2 细胞表达,同时研究数据显示干眼患者角膜上 CCR5 的表达显著增加^[31-32]。

1.6 细胞黏附因子 细胞间黏附分子-1(ICAM-1)属于免疫球蛋白超蛋白家族,作为白细胞和巨噬细胞的归巢受体,通过与 $\beta 2$ 整合素淋巴细胞功能相关抗原-1(LFA-1, $\alpha L\beta 2$ 或 CD11 α /CD18)和巨噬细胞 1 抗原相互作用,参与淋巴细胞迁移、T 细胞和 B 细胞的共激活及白细胞外渗到淋巴组织和炎症非淋巴组织^[33]。LFA-1 与 ICAM-1 二者结合过程尚未完全阐明,但现有研究证实通过促炎细胞因子和趋化因子的膜受体接受刺激及外源性抗原激活 T 细胞受体诱导磷脂酶 C 及钙信号的传导,致使 LFA-1 细胞外结构域构象发生改变。ICAM-1 与 LFA-1 结合使 T 细胞受体(TCR)与 MHC 在 T 细胞和 APC 之间形成免疫突触,免疫突触的核心是 TCR/MHC,周围是 ICAM-1/LFA-1, T 细胞和 APC 在这两者的作用下触发 T 细胞的增殖与分化。同时研究证明 LFA-1 与 ICAM-1 相互作用在树突细胞向淋巴结归巢、树突细胞与 T 细胞相互作用、T 细胞活化、T 细胞迁移到眼表和眼表 T 细胞的二次激活等过程中起到关键作用^[34-35]。2016-07,5% Liftgrast 滴眼液成为美国食品和药物管理局(FDA)批准的第二种用于治疗干眼的免疫抑制剂滴眼液,可抑制 T 细胞活化及细胞因子的产生,其可阻断 ICAM-1 与 LFA-1 之间的相互作用,降低干眼发生率^[36]。

2 驱动免疫的细胞群

固有性免疫和获得性免疫共同参与干眼的发生发展。固有性免疫属于先天性免疫,是由糖萼、结膜上皮、黏蛋白、角膜及泪液中的一系列抗菌防御蛋白组成的天然防线。获得性免疫又称为适应性免疫,一般指针对病原微生物入侵后的免疫过程,在这个阶段,眼表 T 细胞增殖引起损伤,重新启动急性促炎先天反应,并随着免疫调节的丧失,引起病理性免疫反应的恶性循环^[37]。干眼患者角膜中树突状细胞增多且表达树突状成熟的标记物 HLA-DR 的比例较高。成熟的树突状细胞在结膜淋巴细胞中诱导 Th1、Th17 细胞产生,由二者产生的 IFN- γ 和 IL-17 是诊断干眼的关键炎症因子。同时免疫耐受性的破坏及效应 T 细胞的产生表明 Treg 细胞对其抑制不足^[38]。在该过程中,巨噬细胞及 NK 细胞通过分泌相关细胞因子参与干眼的发生发展过程。

2.1 抗原呈递细胞 APC 在免疫过程中起到重要作用,通过捕获、处理和呈递抗原协调免疫能力。骨髓衍生的 APC

包括树突状细胞(DC)、巨噬细胞和 B 细胞。DC 是目前已知最强大的 APC,是连接固有性免疫和获得性免疫的纽带,朗格汉斯细胞(LCs)是角膜中的一种 DC,可以作为 APC^[39]。炎症期间,未成熟的基质和上皮驻留 DC 可将表型改变为能高表达 MHC II 类和共刺激分子 CD80 和 CD86 的成熟 DC,同时激活 T 细胞的能力增强^[40]。DC 包括髓样细胞(DC1)和淋巴细胞(DC2)。DC1 和 DC2 结合 IL 和 TNF,导致炎症受体水平增高^[37]。干眼发生发展过程中主要由 DC2 参与。适当的刺激信号下 APC 可以捕获、处理和呈递抗原并在 CCR7 介导下从角膜迁移到引流淋巴结(DLN),在该处与 MHC II 一起呈递给幼稚 T 细胞促进其分化为致病性效应细胞,包括分泌 IFN- γ 的 Th1 细胞和分泌 IL-17 的 Th17 细胞,释放 IL-1 β 、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子、TNF- α 等促炎因子^[41]。研究表明,干眼发病的关键是 DC 和 CD4⁺T,常驻 DC 可以介导 CD4⁺T 细胞的二次激活,因此树突状细胞的局部消耗可以抑制已被激活的 CD4⁺T 细胞在眼表中的积累^[34]。巨噬细胞是先天免疫细胞,可识别、清除病原体并激活、极化适应性免疫细胞。巨噬细胞具有高度可塑性,可在 Th1、Th2 细胞产生的不同环境下发生不同反应。巨噬细胞通过获得极化表型促进免疫反应谱,其表型可分为经典激活(M1)巨噬细胞和交替激活(M2)巨噬细胞^[40]。M1 巨噬细胞表达促炎细胞因子、T 细胞极化细胞因子(IL-1 β 、IL-12、IL-23 和 TNF- α)及趋化因子(CXCL9、CXCL10),同时也与 Th17 细胞的发育、眼表炎症及组织损伤有关。M2 巨噬细胞产生 IL-10 和甘露醇受体(CD2006),可发挥减轻炎症和重塑组织的作用^[42]。研究表明眼表暴露在干燥环境下,巨噬细胞数量早期无明显变化,但能促使其向 M1 转变。其中结膜中 M1 巨噬细胞标记物水平随着干燥应激水平提高而增加,这可能与 IFN- γ 的产生增加、诱导 Th1 细胞的反应发生相关。

2.2 淋巴细胞 T 淋巴细胞和产生抗体的 B 淋巴细胞是适应性免疫的主要组成细胞。T 淋巴细胞可以分化为许多亚群,其中最具特征的是 CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞。研究表明,CD4⁺T 细胞和整合素对于 T 淋巴细胞的迁移、增殖及分化有积极作用。眼表组织中大量 CD4⁺T 细胞的积累表明 T 淋巴细胞的积累是维持干眼炎症反应的重要过程。B 淋巴细胞可以分泌细胞因子及作为 APC 发挥作用。有证据表明干眼中 IL-17 可诱导 B 细胞增殖,中和 IL-17 减少生发中心的形成并转移 B 细胞的致病性,证明 B 细胞可能参与干眼的发生发展过程^[40]。NK 细胞区别于 T 细胞、B 细胞,是一类通过直接杀死细胞或分泌细胞因子及其他趋化因子影响炎症免疫反应的淋巴细胞,同时激活临近细胞群,如巨噬细胞、T 细胞,从而提供保护。研究表明角膜和结膜中存在 NK 细胞,在实验诱导下 NK 细胞是干眼早期分泌 IFN- γ 的重要来源,对 Th1 细胞的分化极为重要。为了证实 NK 细胞在 Th17 细胞扩增中的作用,将从脾脏和淋巴结中收集的 Th17 细胞转移到 NK 细胞耗尽的小鼠中,其角膜屏障未受到破坏,而在 NK 细胞完整的基础下转移 Th17 细胞会使得小鼠眼表受到损害,这表明 NK 细胞与 Th17 细胞的极化有关。NKT 细胞是表达 T 细胞受体(TCR)的 NK 细胞,其分泌的 IL-13 在维持结膜稳态方面有重要作用,同时也有助于募集嗜中性粒细胞

到眼部。通过动物干眼模型研究显示 NK 细胞数量减少, NKT 细胞数量增加^[40,43]。

2.3 辅助性 T 细胞 辅助性 T 细胞(Th)均表达 CD4⁺,未受到抗原刺激的 CD4⁺细胞为 Th0 细胞,其受到抗原性质和细胞因子等因素的调节向不同谱系进行分化,其中与干眼相关的包括 Th1、Th2、Th17、Treg 细胞等。Th1 细胞可激活巨噬细胞,其标志性细胞因子是 TNF- α 、IFN- γ 和 IL-2,已被证明具有诱导自噬的作用,分泌的 IFN- γ 可抑制杯状细胞分泌。Th2 细胞以分泌抗炎细胞因子为主,如 IL-4、IL-10 和 IL-13 等^[44]。多种因素决定了 T 细胞分化为 Th1 细胞和 Th2 细胞,主要影响因素是 APC 及初始 T 细胞相互作用的细胞因子环境。Th17 细胞分泌的 IL-17 可诱导其他促炎细胞因子及 MMPs 的产生,募集中性粒细胞和单核细胞,导致角膜上皮破坏^[45]。Treg 细胞是一种天然存在的抑制性 T 细胞群,可抑制 Th1、Th2、Th17 细胞,诱导炎症和组织破坏。在适应性免疫阶段,成熟 APC(mAPC)通过传入臂迁移到区域淋巴结与 CD4⁺T 细胞免疫突触结合,分泌 IL-1 β 、IL-6 和 IL-23 等促炎因子共同促进 CD4⁺T 细胞向 Th1、Th2、Th17、Treg 细胞分化。效应 T 细胞迁移至结膜基质激活残余 APC,并通过细胞因子介导眼表上皮损伤及泪液功能障碍。在干燥应激情况下,P 物质(SP)在抗原呈递细胞成熟中起作用。SP 水平增加促进干眼 Treg 细胞的功能障碍,此外在干眼小鼠模型中用神经激肽-1 受体拮抗剂治疗可有效恢复 Treg 细胞的功能,表明拮抗 SP/神经激肽-1 受体可恢复干眼中 Treg 细胞的功能^[46]。

3 小结与展望

眼表炎症反应是干眼发病机制中最为关键的环节。在固有性免疫和获得性免疫共同参与下,炎症因子(如 IL、趋化因子、MMPs 等)与驱动免疫的细胞群(如 APC、Th、淋巴细胞等)在干眼患者的泪液和眼表组织中显著增加,破坏泪膜的稳定性致使眼表结构受到损害。目前干眼的患病率日益增高,在不同类型干眼中炎症的参与机制和通路互有联系且各有影响,故而需要更多的研究来阐明,同时可为干眼针对性的临床抗炎治疗提供更为有利的证据。

参考文献

- 1 Zhao HL, Li QS, Ye MX, *et al.* Tear luminex analysis in dry eye patients. *Med Sci Monit* 2018; 24: 7595-7602
- 2 马佰凯,刘容均,齐虹.基于国际干眼新共识的干眼研究进展.中华眼科医学杂志(电子版) 2018; 8(1): 36-43
- 3 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
- 4 Li SM, Ning K, Zhou J, *et al.* Sleep deprivation disrupts the lacrimal system and induces dry eye disease. *Exp Mol Med* 2018; 50(3): e451
- 5 宿梦苍,郝晓琳,张仲臣.干眼症眼表损害炎症机制.国际眼科杂志 2015; 15(5): 821-824
- 6 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
- 7 Conti P, Stellin L, Caraffa A, *et al.* Advances in mast cell activation by IL-1 and IL-33 in Sjögren's syndrome: promising inhibitory effect of IL-37. *Int J Mol Sci* 2020; 21(12): E4297
- 8 金子群,纪海峰,张明杰,等.眼表病理生理改变在干眼中的研究进展.国际眼科杂志 2022; 22(1): 83-86

- 9 Amparo F, Dastjerdi MH, Okanobo A, *et al.* Topical interleukin 1 receptor antagonist for treatment of dry eye disease; a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 2013; 131(6): 715-723
- 10 Harrell CR, Markovic BS, Fellabaum C, *et al.* The role of Interleukin 1 receptor antagonist in mesenchymal stem cell-based tissue repair and regeneration. *Biofactors* 2020; 46(2): 263-275
- 11 Park B, Jo K, Lee TG, *et al.* Polydatin inhibits NLRP3 inflammasome in dry eye disease by attenuating oxidative stress and inhibiting the NF- κ B pathway. *Nutrients* 2019; 11(11): E2792
- 12 Baratta RO, Schlumpf E, Buono BJD, *et al.* Corneal collagen as a potential therapeutic target in dry eye disease. *Surv Ophthalmol* 2022; 67(1): 60-67
- 13 Wu XD, Chen X, Ma YJ, *et al.* Analysis of tear inflammatory molecules and clinical correlations in evaporative dry eye disease caused by meibomian gland dysfunction. *Int Ophthalmol* 2020; 40(11): 3049-3058
- 14 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
- 15 Zhang S, Wang Q. Factors determining the formation and release of bioactive IL-12: regulatory mechanisms for IL-12p70 synthesis and inhibition. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 372(4): 509-512
- 16 Fong PY, Shih KC, Lam PY, *et al.* Role of tear film biomarkers in the diagnosis and management of dry eye disease. *Taiwan J Ophthalmol* 2019; 9(3): 150-159
- 17 王岚,李妍,孙子雯,等.IL-17 在眼部疾病中的作用研究进展.国际眼科杂志 2021; 21(8): 1412-1416
- 18 Oh JY, Kim MK, Choi HJ, *et al.* Investigating the relationship between serum interleukin-17 levels and systemic immune-mediated disease in patients with dry eye syndrome. *Korean J Ophthalmol* 2011; 25(2): 73-76
- 19 Garbutcheon-Singh KB, Camr N, Pattamatta U, *et al.* A review of the cytokine IL-17 in ocular surface and corneal disease. *Curr Eye Res* 2019; 44(1): 1-10
- 20 Subbarayal B, Chauhan SK, Di Zazzo A, *et al.* IL-17 augments B cell activation in ocular surface autoimmunity. *J Immunol* 2016; 197(9): 3464-3470
- 21 Peck AB, Nguyen CQ. What can Sjögren's syndrome-like disease in mice contribute to human Sjögren's syndrome? *Clin Immunol* 2017; 182: 14-23
- 22 Chen XJ, Aqrabi LA, Utheim TP, *et al.* Elevated cytokine levels in tears and saliva of patients with primary Sjögren's syndrome correlate with clinical ocular and oral manifestations. *Sci Rep* 2019; 9: 7319
- 23 Periman LM, Perez VL, Saban DR, *et al.* The immunological basis of dry eye disease and current topical treatment options. *J Ocul Pharmacol Ther* 2020; 36(3): 137-146
- 24 Shoari A, Kanavi MR, Rasaei MJ. Inhibition of matrix metalloproteinase-9 for the treatment of dry eye syndrome; a review study. *Exp Eye Res* 2021; 205: 108523
- 25 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
- 26 Lanza NL, McClellan AL, Batawi H, *et al.* Dry eye profiles in patients with a positive elevated surface matrix metalloproteinase 9 point-of-care test versus negative patients. *Ocular Surf* 2016; 14(2): 216-223
- 27 Kodati S, Chauhan SK, Chen YH, *et al.* CCR7 is critical for the

- induction and maintenance of Th17 immunity in dry eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55(9): 5871–5877
- 28 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
- 29 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
- 30 Barabino S, Chen YH, 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
- 31 Lv YF, Li YJ, Liu N, *et al.* Investigation into imbalance of Th1/Th2 cells in cirrhotic, hypersplenic rats. *J Int Med Res* 2020; 48(3): 300060519889441
- 32 Anderson CA, Patel P, Viney JM, *et al.* A degradatory fate for CCR4 suggests a primary role in Th2 inflammation. *J Leukoc Biol* 2020; 107(3): 455–466
- 33 Hsueh PY, Ju YP, Vega A, *et al.* A multivalent ICAM–1 binding nanoparticle which inhibits ICAM–1 and LFA–1 interaction represents a new tool for the investigation of autoimmune–mediated dry eye. *Int J Mol Sci* 2020; 21(8): E2758
- 34 Pflugfelder SC, Stern M, Zhang S, *et al.* LFA–1/ICAM–1 interaction as a therapeutic target in dry eye disease. *J Ocul Pharmacol Ther* 2017; 33(1): 5–12
- 35 Godin MR, Gupta PK. Lifitegrast ophthalmic solution in the treatment of signs and symptoms of dry eye disease: design, development, and place in therapy. *Clin Ophthalmol* 2017; 11: 951–957
- 36 Ferrete T, Rocher F, Elmaleh V, *et al.* Eye amputation following lifitegrast treatment for ocular graft–versus–host disease: first case report. *J Fr Ophtalmol* 2021; 44(5): 652–657
- 37 Yu LF, Yu CJ, Dong H, *et al.* Recent developments about the pathogenesis of dry eye disease: based on immune inflammatory mechanisms. *Front Pharmacol* 2021; 12: 732887
- 38 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
- 39 El Annan J, Chauhan SK, Ecoiffier T, *et al.* Characterization of effector T cells in dry eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50(8): 3802–3807
- 40 Reyes JL, Vannan DT, Eksteen B, *et al.* Innate and adaptive cell populations driving inflammation in dry eye disease. *Mediators Inflamm* 2018; 2018: 2532314
- 41 Yu M, Lee SM, Lee H, *et al.* Neurokinin–1 receptor antagonism ameliorates dry eye disease by inhibiting antigen – presenting cell maturation and T helper 17 cell activation. *Am J Pathol* 2020; 190(1): 125–133
- 42 You IC, Coursey TG, Bian F, *et al.* Macrophage phenotype in the ocular surface of experimental murine dry eye disease. *Arch Immunol Ther Exp* 2015; 63(4): 299–304
- 43 Nair AP, D’Souza S, Shetty R, *et al.* Altered ocular surface immune cell profile in patients with dry eye disease. *Ocular Surf* 2021; 21: 96–106
- 44 Liu Z, Chen D, Chen X, *et al.* Autophagy activation protects ocular surface from inflammation in a dry eye model *in vitro*. *Int J Mol Sci* 2020; 21(23): E8966
- 45 Perez VL, Stern ME, Pflugfelder SC. Inflammatory basis for dry eye disease flares. *Exp Eye Res* 2020; 201: 108294
- 46 Taketani Y, Marmalidou A, Dohlman TH, *et al.* Restoration of regulatory T–cell function in dry eye disease by antagonizing substance P/neurokinin–1 receptor. *Am J Pathol* 2020; 190(9): 1859–1866