

# 慢性眼部移植物抗宿主病相关干眼的研究与治疗现状

梁媛, 徐哲

引用: 梁媛, 徐哲. 慢性眼部移植物抗宿主病相关干眼的研究与治疗现状. 国际眼科杂志 2022;22(12):2016-2021

基金项目: 广东省临床用药研究基金项目 (No.2019XQ10)

作者单位: (510030) 中国广东省广州市, 广东药科大学附属第一医院眼科

作者简介: 梁媛, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼科学。

通讯作者: 徐哲, 毕业于中山大学中山眼科中心, 博士, 主任医师, 教授, 研究方向: 玻璃体视网膜及黄斑疾病. oculistxuzhe@163.com

收稿日期: 2022-01-08 修回日期: 2022-11-16

## 摘要

异基因造血干细胞移植 (allo-HSCT) 是治疗多种血液系统恶性肿瘤的主要方法, 但术后的慢性移植物抗宿主病 (cGVHD) 是一种常见的并发症, 其中眼部移植物抗宿主病 (oGVHD) 是最常见的一种, 主要累及泪腺、睑板腺、角膜和结膜, 典型症状为以纤维化为特征的干眼综合征。oGVHD 相关干眼导致患者生活质量显著下降, 已引起广泛关注。oGVHD 的治疗除了应用全身免疫抑制剂和眼润滑剂外, 通常联合局部使用糖皮质激素和环孢素。对于中重度 oGVHD 较新的治疗措施还包括使用自体血清滴眼液和角巩膜接触镜。本文主要就 oGVHD 及其相关干眼的治疗现状进行综述, 以期临床诊疗提供思路。

关键词: 移植物抗宿主病; 眼部移植物抗宿主病; 干眼; 治疗

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2022.12.16

## Current status of research and treatment of dry eye associated with chronic ocular graft-versus-host disease

Yuan Liang, Zhe Xu

Foundation item: Clinical Drug Research Foundation of Guangdong Province (No.2019XQ10)

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510030, China

Correspondence to: Zhe Xu. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510030, China. oculistxuzhe@163.com

Received: 2022-01-08 Accepted: 2022-11-16

## Abstract

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is the main treatment for a variety of hematological malignancies, but chronic graft-versus-

host disease (cGVHD) is subsequently a common complication. Among them, ocular graft-versus-host disease (oGVHD) is the most common one, which mainly involves lacrimal glands, eyelid glands, cornea, and conjunctiva. The typical syndrome is dry eye syndrome characterized by fibrosis. The oGVHD-related dry eye has led to a significant reduction in the quality of life of patients, which has attracted widespread attention. In addition to systemic immunosuppressant and ocular lubricants, topical corticosteroids and cyclosporine are usually used in combination for the treatment of oGVHD. Newer treatments for moderate to severe oGVHD also include the use of autologous serum eye drops and scleral contact lenses. This article mainly reviews the current treatment status of oGVHD and dry eye, with a view to provide ideas for clinical diagnosis and treatment.

• KEYWORDS: graft-versus-host disease; ocular graft-versus-host disease; dry eye; treatment

Citation: Liang Y, Xu Z. Current status of research and treatment of dry eye associated with chronic ocular graft-versus-host disease. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022;22(12):2016-2021

## 0 引言

异基因造血干细胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT) 是一种治疗多种血液系统恶性肿瘤的方法, allo-HSCT 术后的主要并发症为移植物抗宿主病 (graft-versus-host disease, GVHD)。其中, 眼部移植物抗宿主病 (ocular graft-versus-host disease, oGVHD) 是造血干细胞移植后影响患者的最常见和长期并发症之一。虽然很常见, 但目前并没有广泛接受的指南可用于其管理, 也没有完全令人满意的治疗方案。oGVHD 的预防性治疗策略尚未开发, 通常是在发生了永久性的眼部组织变化和表面损伤后根据症状开始治疗<sup>[1]</sup>。oGVHD 可影响眼表系统的所有组织结构, 包括泪腺和睑板腺、角膜、结膜、眼睑、鼻泪管和泪液。眼睛干涩、分泌物增加、畏光和流泪是慢性 oGVHD 最常见的症状。oGVHD 相关干眼是一个多因素的过程, 涉及泪腺和结膜的破坏和纤维化, 导致泪膜缺乏和不稳定<sup>[2]</sup>。严重的干眼、持续的炎症和 (或) 视力丧失对患者的生活质量及日常活动能力造成了极其严重的影响<sup>[3]</sup>。考虑到现在移植受者的数量不断增加, 预计在不久的将来会有更多的 GVHD 患者。因此, 如何缓解症状以提高患者生存质量是当务之急, 然而, 目前针对 oGVHD 暂无特效药物, 临床治疗主要集中在润滑和控制引流、泪液蒸发和眼表炎症。oGVHD 除眼表的损害外, 还可导致白内障, 影响眼后节, 引起葡萄膜炎、视网膜毛细血管异常改变、视网膜出血、视盘水肿等, 但其发生率

显著低于眼表病变<sup>[4]</sup>,本文主要就 oGVHD 及其相关干眼的现阶段治疗现状及未来展望进行综述。

## 1 流行病学

常见的血液系统肿瘤主要包括各类白血病、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征及恶性淋巴瘤。根据中国国家癌症中心 2015 年数据,血液系统肿瘤的发病率和病死率均位居恶性肿瘤前十位,随着血液系统疾病研究取得的进步,部分血液恶性肿瘤患者 5a 生存期上升至 60%~90%<sup>[5]</sup>。allo-HSCT 被普遍用于治疗恶性血液系统疾病,多数 allo-HSCT 治疗可较大程度延长患者的生命周期,但 allo-HSCT 治疗后患者发生 GVHD 的概率仍然很高,即便是从匹配相容性较高的亲属获得供体进行移植,慢性移植抗宿主病(cGVHD)的发病率也将近 50%<sup>[6]</sup>。allo-HSCT 术后 30%~60%的患者会发生慢性 oGVHD<sup>[7]</sup>。

## 2 oGVHD 的发病机制

一般来说,GVHD 发展的第一阶段是组织损伤引起的早期炎症,第二阶段是慢性炎症引起的胸腺损伤及 B 细胞和 T 细胞免疫失调,最终导致组织纤维化<sup>[8]</sup>。oGVHD 患者的眼表炎症及泪腺纤维化可导致泪液分泌不足,泪液缺乏,泪膜不稳定<sup>[9]</sup>。就病理生理学而言,目前认为主要是 T 细胞相关的炎症过程、细胞凋亡和纤维化导致干眼等眼表疾病的发生<sup>[10]</sup>。Th1 相关的趋化因子已在 cGVHD 患者的结膜中得到鉴定<sup>[11]</sup>。Th1 细胞亚群在急性移植抗宿主病(acute graft versus host disease, aGVHD)的发病中起关键作用,而 Th2 细胞可能在 cGVHD 的发病中起关键作用<sup>[12]</sup>。外周血干细胞(PBSC)已经在很大程度上取代了骨髓用于自体移植和多数异体移植,但 PBSC 中含有 T 细胞,可以增加 GVHD 的发病率,延长其病程<sup>[13]</sup>。因此,GVHD 的预防性治疗通常针对供体 T 细胞耗竭及其活性的干扰或其增殖的抑制<sup>[2,14-15]</sup>。

oGVHD 的发生是多因素共同作用所致,包括睑板腺功能障碍、免疫抑制治疗和 allo-HSCT 术后的化疗引起的眼部毒性的综合作用<sup>[16]</sup>。泪腺是 oGVHD 发病的重要眼部靶点<sup>[17]</sup>。泪腺纤维化和细胞外基质过度产生是 oGVHD 的特征。组织学研究显示,泪腺广泛破坏,泪腺小管泡状腺和导管组织萎缩及纤维化,CD34<sup>+</sup>间质成纤维细胞增多,伴轻度淋巴细胞浸润,这种结膜和泪腺的破坏及其纤维化的多因素疾病过程导致泪液分泌减少和泪液缺乏状态,进而导致干燥性角结膜炎(KCS)<sup>[2,15]</sup>。Hayashi 等<sup>[18]</sup>在 1 例同时存在急性和慢性 oGVHD 症状的重叠综合征患者的结膜上采集的假膜组织进行病理观察,发现免疫细胞浸润、纤维蛋白样变性、成纤维细胞和纺锤形细胞及纤维化,这也证实了 oGVHD 的病理变化。与未发生纤维化的眼睛相比,发生睑板下纤维化的眼睛具有更严重的干眼表现,且结膜丽丝胺绿染色也与睑板腺纤维化程度具有显著的相关性,睑板腺纤维化程度越重,结膜丽丝胺绿染色评分越高<sup>[19]</sup>。Shimizu 等<sup>[20]</sup>研究证实 oGVHD 患者的眼表微生物比非 oGVHD 患者和对照组(无干眼或其它眼表疾病)的更多样化,表明微生物的交替也参与了慢性 oGVHD 的致病过程。

## 3 oGVHD 的诊断和严重程度评判指标

慢性 oGVHD 患者大多有严重的眼表疾病,可累及泪腺、结膜、眼睑和角膜。干眼是 oGVHD 的标志性表现,

oGVHD 相关干眼患者常具有睑板腺萎缩、结膜瘢痕、泪小点自发性闭塞和睑球黏连等特征性表现。目前,对于 oGVHD 相关干眼的诊断国内外还未有统一的标准。有学者对于干眼的诊断方式和干眼程度的评判指标进行了研究,已有研究确定了用于建立 oGVHD 的诊断和反应评估的可靠测试,如某些泪液细胞因子,包括细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、白细胞介素(IL)-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、IL-7 和表皮生长因子(EGF)等,上述细胞因子有望成为新的慢性 oGVHD 诊断标志物和作为反应慢性 oGVHD 严重程度的指标<sup>[21]</sup>。另有一种新的客观的数字图像分析技术可用于干眼中角膜染色的定量评估和形态学特征观察,可用于鉴别干燥综合征和 oGVHD<sup>[22]</sup>。也有相关研究证实,角膜荧光素染色和眼部症状而非 Schirmer 试验可作为慢性 oGVHD 对治疗反应的指标<sup>[23]</sup>。研究发现,泪液中血管内皮生长因子和基质金属蛋白酶-9(MMP-9)的水平对鉴别同种异体干细胞移植后的 oGVHD 具有重要意义<sup>[24]</sup>。另有研究报告了 oGVHD 患者的泪液蛋白质组学特征,并确定了许多独特的在 oGVHD 患者泪液中差异表达的蛋白质,证明了泪液蛋白质可作为 oGVHD 生物标志物的潜力<sup>[25]</sup>。

## 4 oGVHD 的治疗

迄今为止,慢性 oGVHD 相关干眼尚无标准的治疗方法,现有的治疗方法选择有限,主要分为局部治疗和全身治疗。局部治疗主要包括免疫抑制治疗和改善症状两方面,可选择的局部治疗方案包括局部使用皮质类固醇、环孢素、自体血清、润滑滴眼液和眼膏、泪腺点封堵等<sup>[26]</sup>。全身性的放化疗和糖皮质激素等药物治疗可预防 oGVHD 的发生,但不良反应明显,进行全身治疗后,oGVHD 也可能持续存在<sup>[27]</sup>。出现严重、顽固或复杂的情况如角膜上皮糜烂或角膜溃疡、穿孔时,外科手术治疗是必要的选择。

**4.1 局部免疫抑制治疗** GVHD 导致的眼表疾病与眼表炎症和泪腺功能障碍有关。炎症在 GVHD 眼表疾病的发病机制中起着至关重要的作用,抗炎药物如皮质类固醇、环孢素(CsA)和他克莫司(FK506)滴眼液等常用于相关疾病的治疗。局部药物治疗在 oGVHD 的治疗中发挥重要作用,有助于减轻局部症状和炎症。

**4.1.1 皮质类固醇** 因皮质类固醇具有抗淋巴细胞、抗炎和促凋亡的特性,其可作为 oGVHD 的一种治疗药物,但鉴于其广泛的感染性和非感染性并发症,长期使用应逐渐减少<sup>[14]</sup>。此外,也有研究表明 oGVHD 患者对局部使用低剂量皮质类固醇的治疗方案反应较差<sup>[28]</sup>,且长期使用皮质类固醇导致的白内障和青光眼并不少见<sup>[29-30]</sup>。针对一些长期使用皮质类固醇而导致依赖性或非难治性的患者可选择体外光化学疗法(extracorporeal photochemotherapy, ECP),该疗法是一种基于血液单采的免疫调节治疗方法,抽取患者外周血分离白细胞,提取的白细胞在体外用光敏剂 8-甲氧基补骨脂素(8-MOP)进行处理,并进行长波紫外线(UVA)照射,再回输入患者体内,能够产生免疫抑制作用,并具有抗炎特性,有助于防止移植排斥,可能具有更好的疗效和更低的毒性,可作为 oGVHD 的补充疗法<sup>[14]</sup>。

**4.1.2 他克莫司** 他克莫司作为钙调神经磷酸酶抑制剂,其作用机制类似于 CsA,但具有更高的免疫抑制效力,有

助于减少眼表炎症,并可以改善泪液生成减少的症状,其已被证明有益于 oGVHD 的治疗<sup>[31-32]</sup>。他克莫司可作为慢性 oGVHD 患者严重干眼的一种治疗选择,同时可避免长期使用皮质类固醇导致的高血压<sup>[33]</sup>。目前,除了视力模糊或轻度灼热感外,尚无其他副作用被报道,因此他克莫司长期维持治疗慢性 oGVHD 是安全有效的<sup>[31]</sup>。

**4.1.3 环孢素** CsA 的抗炎作用是通过抑制 T 细胞增殖和结膜中活化的 T 细胞产生淋巴因子来实现的。CsA 可减少眼表面活化的 T 细胞数量,增加结膜的杯状细胞密度,减少上皮细胞凋亡和促炎性细胞因子产生。眼表持续性炎症和不可逆纤维化是有效治疗 oGVHD 的障碍。研究表明,allo-HSCT 术前,预防性应用 CsA 滴眼液可能有助于阻止疾病进展为持续的炎症过程和随之而来的不可逆转的纤维化,从而抑制干眼进程,预防或减轻 oGVHD 的严重程度<sup>[34]</sup>。另有研究显示,局部使用 CsA 可作为 oGVHD 的预防措施,移植后 1a 内给药是安全可行的,可能会降低 oGVHD 的发生率<sup>[35]</sup>,但该研究结果尚需随机试验进一步证实。

**4.2 改善症状的药物及手段** 局部使用角膜润滑剂、人工泪液、自体血清滴眼液等可在一定程度上减轻干眼症状<sup>[36-38]</sup>。睡前频繁使用人工泪液和黏性软膏不仅能达到最佳润滑效果,还能稀释泪膜中的炎症介质<sup>[29]</sup>。为了避免含磷酸盐或防腐剂的滴眼液引起的角膜钙化和细胞毒性,通常使用不含防腐剂和磷酸盐的人工泪液以滋养和保护上皮细胞,减少浅表点状角膜炎<sup>[39]</sup>。此外,为了改善睑缘炎和睑板腺功能障碍,建议患者使用热毛巾敷眼(每天 2 次)并用软膏护理眼睑。

**4.2.1 自体血清滴眼液** 自体血清滴眼液 (autologous serum eye drops,ASED)比人工泪液更接近自然泪液,除了良好的润滑作用,自体血清还可以改善症状和角膜敏感性,从而有助于增强角膜和结膜上皮的完整性<sup>[30]</sup>。有研究纳入 17 例慢性 oGVHD 患者接受 100%自体血清滴眼液治疗,结果显示 100%自体血清滴眼液能有效改善眼表症状,提高视力<sup>[40]</sup>。法律规定自体血清滴眼液仅限于专门的中心使用,其可替代治疗方案包括脐带血清滴眼液或自体血清滴眼液。Na 等<sup>[41]</sup>研究显示,禁用自体血清时,来自健康家庭成员的同种自体血清可能也是一个很好的选择。此外,对于接受过全身免疫抑制剂治疗的 GVHD 患者,制备自体血清滴眼液的过程中,之前使用的全身免疫抑制剂可能仍存在于患者的血液中,局部使用自体血清滴眼液也许会带来潜在的有益或有害的影响。Tahmaz 等<sup>[42]</sup>研究表明,自体血清滴眼液中可检测到 GVHD 患者口服的免疫抑制剂 CsA 和霉酚酸,但依维莫司和他克莫司并没有被检测到,这些药物可能影响 oGVHD 的局部治疗。然而,这种影响的程度还有待于进一步研究。

**4.2.2 自体血小板血浆滴眼液** 有研究比较了自体血小板富集型血浆滴眼液 (PRGF) 和自体血清在促炎环境中培养的眼表细胞的组织再生和抗炎能力,结果表明,在促炎因子 IL-1 $\beta$  和肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 作用下,PRGF 干预的眼表成纤维细胞具有更强的再生和抗炎作用<sup>[43]</sup>。自体血小板裂解物 (PL) 富含多种生长因子,如血小板源性生长因子 (PDGF)、血管内皮生长因子 (VEGF) 和成纤维细胞生长因子 (FGF),可改善干眼综合征 (DES)。研究

发现,长期使用 PL 滴眼液治疗 oGVHD 安全有效,从 oGVHD 的早期阶段即可开始使用,防止眼部永久性损伤,提高生活质量<sup>[44]</sup>。

**4.2.3 角巩膜接触镜** 有报道称直径 14.0mm 的角巩膜接触镜 (CLs) 对难治性眼表疾病如 oGVHD、Stevens-Johnson 综合征有良好的治疗效果,可以作为治疗严重的难治性眼表疾病的一种选择<sup>[45]</sup>,且角巩膜接触镜的耐受性良好<sup>[46]</sup>。PROSE (prosthetic replacement of the ocular surface ecosystem) 是一种综合治疗方式,治疗过程中角膜病专科医生和验光师根据患者的眼表情况和形态个性化定制角巩膜镜。DeLoss 等<sup>[47]</sup> 研究表明 PROSE 治疗对慢性 oGVHD 患者的视功能有显著的改善作用。

**4.3 全身治疗** 对于局部用药无法控制眼部炎症的患者必须使用全身免疫抑制治疗。全身治疗主要是针对全身各个系统的 GVHD,多数对 oGVHD 同样有效。糖皮质激素可全身使用,但通常不用于只有眼部表现者,其副作用会降低患者的生存率。外用曲尼司特通过抑制转化生长因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 的产生可改善 oGVHD 相关干眼的症状和体征方面,可有效延缓 oGVHD 相关干眼的进展<sup>[2,48]</sup>。伊马替尼可通过抑制 PDGF 受体通路抑制泪腺纤维化的进展,用于治疗有纤维化特征的难治性 oGVHD,但能否用于眼科治疗尚需进一步探索<sup>[49-50]</sup>。

#### 4.4 其它相关治疗

**4.4.1 相关蛋白** An 等<sup>[51]</sup> 研究在裂隙灯下用移液管将人工泪液滴入患者下穹窿结膜内,同时指导患者眼球向各个方向转动,1min 后用微量玻璃毛细吸管从患者下穹窿结膜处收集眼表面冲洗液 (ocular surface washings, OSW),分析抗瓜氨酸蛋白自身抗体 (ACPA) 在眼表疾病中的作用,发现中性粒细胞是干眼患者眼表瓜氨酸蛋白的来源,oGVHD 患者 OSW 中检测到免疫球蛋白含量显著增加,且存在数种 ACPA。该研究提示,混合免疫球蛋白滴眼液可能是治疗干眼的一种潜在的新型生物疗法。

中性粒细胞坏死或凋亡后会形成一种特殊的结构,称为中性粒细胞胞外杀菌网络 (neutrophil extracellular traps, Nets),其是中性粒细胞重要的杀菌利器,存在于脓液中,中性粒细胞虽然已经死亡,但却能通过这种方式继续杀灭细菌。Nets 和 Nets 相关蛋白参与 oGVHD 角膜上皮病变、结膜瘢痕形成、眼表炎症和睑板腺疾病的病理变化。因此,Nets 相关蛋白作为生物标记物可能有助于鉴别干眼的病因,而亚抗凝血剂量的肝素滴眼液可清除 Nets,且肝素还有抗纤维化和免疫抑制的作用,用于治疗 oGVHD 安全有效<sup>[51]</sup>。

Ohigashi 等<sup>[52]</sup> 研究了一种使用维生素 A 偶联脂质体 (vitamin A-coupled liposomes, VA-liP) 的新型抗纤维化局部疗法,探讨热休克蛋白 47 (heat shock protein 47, HSP47) 在 oGVHD 中的作用,VA-liP HSP47 滴眼液可分布到泪腺,下调成纤维细胞中 HSP47 的表达,减少胶原沉积,恢复 allo-HSCT 术后泪液分泌功能,眼内注射 VA-liP HSP47 也可改善泪腺纤维化和干眼,故可作为预防和治疗 oGVHD 的一种有前景的选择。

**4.4.2 淋巴细胞** 炎症反应和供体 T 细胞共同促进 GVHD 的发生,通过调节这两个因素可以有效治疗 GVHD。BET 抑制剂 (bromodomain and extraterminal domain inhibitors,

BETi)通过破坏巨噬细胞中促炎细胞因子的表达和抑制 T 细胞介导的促炎功能基因显示出抗炎特性。研究发现,联合应用 BETi 与调节性 T 细胞(Tregs)能够抑制 GVHD 的发生<sup>[53]</sup>。也有研究发现在接受造血干细胞移植后,无 GVHD 的患者体内 1 型调节性 T 细胞(Tr1)水平升高,而重度 GVHD 者 Tr1 水平较低,表明 Tregs 可能是治疗 oGVHD 的潜在的新途径<sup>[54]</sup>。立他司特(Lifitegrast)是美国食品药品监督管理局(FDA)批准的首个治疗干眼的淋巴细胞功能相关抗原-1(LFA-1)拮抗剂类药物。一项回顾性队列研究评估了 Lifitegrast 滴眼液对 oGVHD 患者的疗效和安全性,结果表明,其可显著改善 oGVHD 严重程度评分<sup>[55]</sup>,安全性和耐受性良好。

**4.4.3 细胞疗法** 研究发现,造血干细胞移植术后发生 oGVHD 的患者角膜内皮细胞计数显著下降<sup>[56]</sup>。另有研究发现,小鼠结膜下注射人骨髓间充质干细胞(hBMSCs)后可迁移并分化为角膜组织,表明 hBMSCs 是一种潜在的可以减轻 oGVHD 的细胞疗法<sup>[57]</sup>。此外, Martínez - Carrasco 等<sup>[58]</sup>通过结膜下注射 hBMSCs 能有效减轻角膜炎症和鳞状化生。因此,hMSCs 的局部治疗也是一种有前景的策略。Sanz 等<sup>[59]</sup>研究表明,采用人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)完全相同的同胞供者去除了 T 细胞的外周血造血干细胞移植(PBSCT)可有效减少 GVHD 发生率。来自 HLA 相匹配供体的造血干细胞被移植到受体,供体具有免疫功能的 T 细胞将正常的宿主抗原识别为外源抗原,攻击宿主的正常组织,导致 GVHD。基于此,有研究将从同种异体造血干细胞供体中分离出来的角膜缘干细胞和结膜干细胞移植到此前接受此供体造血干细胞移植而患有严重 oGVHD 患者的眼表<sup>[60]</sup>,可以使眼表再生、促进愈合,且供者的免疫系统不会再将宿主抗原识别为异物。羊膜移植是治疗急性 Stevens-Johnson 综合征的一种新兴技术, Ma 等<sup>[61]</sup>根据患者眼眶大小用无菌静脉输液软管量身定制一个起支撑作用的圆环,以允许适当的眼睑闭合,同时又能放入穹窿内为宜,将 5cm×10cm 的羊膜从硝酸纤维素滤纸上剥离下来,基质面朝向皮肤,用 6-0 聚丙烯线固定于皮肤面,将上下眼睑拉起,放入穹窿支撑环,剪除多余羊膜,用 6-0 聚丙烯线固定于下睑皮肤面,该手术方法易于操作,且羊膜覆盖范围广,覆盖了眼睑皮肤、睑缘、睑结膜、穹窿、球结膜、角膜,术后效果好,可最大限度减少眼部组织的缝合和操作,从而减少手术时间,可应用于包括严重的 oGVHD 等多种眼表疾病的治疗。

**4.4.4 激酶抑制剂** 鲁索利替尼(Ruxolitinib, Rux)是一种选择性激酶抑制剂。Khoury 等<sup>[62]</sup>研究发现 Rux 抑制 Janus 相关激酶(JAK)可以减少 GVHD 的发生,其可作为一种治疗 GVHD 的有效的非甾体类药物。酪氨酸激酶(SYK)参与急性和慢性 GVHD 的发生过程,使其成为预防 GVHD 的一个有吸引力的靶点。恩替普利替尼(entospletinib, ENTO)是第二代高选择性 SYK 抑制剂,安全性高。研究发现,早期抑制 SYK 可改善 GVHD 小鼠的血液免疫细胞重建,延长存活时间,因此 allo-HSCT 术后早期给予 ENTO 可以预防 GVHD<sup>[63]</sup>。此外,有学者提出 GVHD 的致病机制包括肾素-血管紧张素系统和内质网应激信号传导,这有望作为新的治疗药物的作用靶点<sup>[64]</sup>,但仍有待于进一步的实验验证。

**4.4.5 衰老相关分泌表型** 细胞衰老是一种由外部或内部化学和物理损伤诱导的应激反应。细胞衰老的同时常伴随着衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP)的产生。SASP 由促炎细胞因子、生长因子、基质重塑酶等一系列细胞因子组成,可导致机体慢性炎症和疾病,并可以反作用于衰老细胞及其邻近细胞,加速它们的衰老进程。炎症反应参与了 oGVHD 的病理过程。Yamane 等<sup>[65]</sup>研究发现,SASP 的主要成分趋化因子 9(CXCL9)在 oGVHD 患者泪腺中明显升高,损伤应激诱导的细胞衰老产生的 SASP 与慢性 oGVHD 的发展之间存在潜在关联,抑制 SASP 也许是一种新的治疗思路。

**4.4.6 黄体酮凝胶** Luo 等<sup>[66]</sup>研究纳入 33 例 allo-HACT 术后临床确诊 oGVHD 的患者,其中 21 例患者纳入试验组(1%黄体酮凝胶),11 例患者纳入安慰剂组(包含赋形剂),均接受每天 2 次、持续 10wk 的额头药物涂抹,与安慰剂组相比,试验组眼部症状严重程度显著降低,10wk 后角膜荧光素染色也明显减少,表明黄体酮治疗中、重度 oGVHD 的有效性和安全性,其可在 10wk 内显著改善眼部体征和症状。1%的黄体酮是一种无味的凝胶,对皮肤没有刺激,且不通过眼部给药,不会引起眼部刺激,因此依从性非常好,是一种安全有效的新疗法。

**4.4.7 黏蛋白促分泌剂** 黏蛋白(MUC)有助于稳定泪膜并在眼表形成亲水性的屏障,具有保护和润滑眼睛的作用。存在于眼表面和泪膜中的 MUC 包括 MUC1、MUC4、MUC16、MUC19 和 MUC5AC<sup>[67]</sup>。oGVHD 可导致角膜糖萼及杯状细胞显著减少,MUC4 和 MUC5AC 水平显著降低。瑞巴派特是一种 MUC 促分泌剂,局部应用可部分减轻 oGVHD 介导的泪膜不稳定<sup>[68]</sup>,并降低角膜病变的严重程度。

**4.5 手术治疗** 手术治疗主要用于药物保守治疗效果不佳的中重度患者,包括羊膜覆盖、羊膜移植、泪点栓塞术、睑裂缝合术等。当出现角膜上皮糜烂或角膜溃疡时,羊膜移植可以促进角膜溃疡和上皮愈合,并预防角膜变薄和穿孔。角膜移植也可用于慢性 oGVHD 的治疗,但对持续干眼和炎症的患者治疗预后不佳。

## 5 小结

随着造血干细胞移植技术的不断提升,患者术后生存率也不断提高,生存年限的增长使得术后并发症 GVHD 逐渐引起重视,而 oGVHD 则是影响患者术后生存质量的一个重要问题。若未能在早期发现和及时治疗 oGVHD,可能会导致眼部体征和症状的进展,从而导致对常规治疗无效的 oGVHD,因而对于 oGVHD 的早期检测和干预至关重要。如何减轻 GVHD 带来的负面效应成为当今研究热点,目前对于 oGVHD 的相关研究报道也有了一些新进展,但仍然缺乏相关治疗共识或指南,治疗方式选择有限,且关于 oGVHD 的国际诊断标准尚不能满足临床需要,病情的严重程度分级也尚不成熟,因而缺乏相对有效的治疗方法的选择参考。国内关于 oGVHD 的临床研究较少,且相关研究样本量不足,安全性与有效性尚有待于更大样本量的临床研究的证实,长期效果也有待进一步观察。此外,关于 oGVHD 的预防性治疗策略也尚未开发。

## 参考文献

1 Greenan E, Vandenbergh E, Murphy CC. Refractory recurrent ocular

- graft versus host disease. *BMJ Case Rep* 2019; 12(12): e232579
- 2 Hessen M, Akpek EK. Ocular graft-versus-host disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012; 12(5): 540-547
- 3 Saboo US, Amparo F, Abud TB, et al. Vision-related quality of life in patients with ocular graft-versus-host disease. *Ophthalmology* 2015; 122(8): 1669-1674
- 4 Munir SZ, Aylward J. A review of ocular graft-versus-host disease. *Optom Vis Sci* 2017; 94(5): 545-555
- 5 孙于谦, 黄晓军. 我国血液肿瘤治疗待解决的问题及对策. *中华内科杂志* 2021; 60(10): 857-859
- 6 李玲, 杨红, 张轴. IL-27 与异基因造血干细胞移植后移植物抗宿主病关系的研究进展. *重庆医学* 2016; 45(12): 1708-1711
- 7 Kezic JM, Wiffen S, Degli-Esposti M. Keeping an 'eye' on ocular GVHD. *Clin Exp Optom* 2022; 105(2): 135-142
- 8 Paczesny S, Hanauer D, Sun Y, et al. New perspectives on the biology of acute GVHD. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45(1): 1-11
- 9 Ogawa Y, Okamoto S, Wakui M, et al. Dry eye after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Ophthalmol* 1999; 83(10): 1125-1130
- 10 Ogawa Y, Shimmura S, Kawakita T, et al. Epithelial mesenchymal transition in human ocular chronic graft-versus-host disease. *Am J Pathol* 2009; 175(6): 2372-2381
- 11 Westekemper H, Meller S, Citak S, et al. Differential chemokine expression in chronic GVHD of the conjunctiva. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45(8): 1340-1346
- 12 Coghill JM, Sarantopoulos S, Moran TP, et al. Effector CD4<sup>+</sup> T cells, the cytokines they generate, and GVHD: something old and something new. *Blood* 2011; 117(12): 3268-3276
- 13 Ferrara JLM, Levine JE, Reddy P, et al. Graft-versus-host disease. *Lancet* 2009; 373(9674): 1550-1561
- 14 Garnett C, Apperley JF, Pavlů J. Treatment and management of graft-versus-host disease: improving response and survival. *Ther Adv Hematol* 2013; 4(6): 366-378
- 15 Shikari H, Antin JH, Dana R. Ocular graft-versus-host disease: a review. *Surv Ophthalmol* 2013; 58(3): 233-251
- 16 Jacobs R, Tran U, Chen H, et al. Prevalence and risk factors associated with development of ocular GVHD defined by NIH consensus criteria. *Bone Marrow Transplant* 2012; 47(11): 1470-1473
- 17 Kim SK. Update on ocular graft versus host disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2006; 17(4): 344-348
- 18 Hayashi S, Shimizu E, Uchino M, et al. The overlap syndrome: a case report of chronic graft-versus-host disease after the development of a pseudomembrane. *Cornea* 2021; 40(9): 1188-1192
- 19 Kheirkhah A, Coco G, Satitpitakul V, et al. Subtarsal fibrosis is associated with ocular surface epitheliopathy in graft-versus-host disease. *Am J Ophthalmol* 2018; 189: 102-110
- 20 Shimizu E, Ogawa Y, Saijo Y, et al. Commensal microflora in human conjunctiva; characteristics of microflora in the patients with chronic ocular graft-versus-host disease. *Ocular Surf* 2019; 17(2): 265-271
- 21 Hu BH, Qiu Y, Hong J. Tear cytokine levels in the diagnosis and severity assessment of ocular chronic graft-versus-host disease (GVHD). *Ocular Surf* 2020; 18(2): 298-304
- 22 Pellegrini M, Bernabei F, Moscardelli F, et al. Assessment of corneal fluorescein staining in different dry eye subtypes using digital image analysis. *Transl Vis Sci Technol* 2019; 8(6): 34
- 23 Amparo F, Shikari H, Saboo U, et al. Corneal fluorescein staining and ocular symptoms but not Schirmer test are useful as indicators of response to treatment in chronic ocular GVHD. *Ocular Surf* 2018; 16(3): 377-381
- 24 Nair S, Vanathi M, Mahapatra M, et al. Tear inflammatory mediators and protein in eyes of post allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients. *Ocul Surf* 2018; 16(3): 352-367
- 25 Gerber-Hollbach N, Plattner K, O'Leary OE, et al. Tear film proteomics reveal important differences between patients with and without ocular GVHD after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018; 59(8): 3521-3530
- 26 Balasubramaniam S, Raja H, Nau C, et al. Ocular graft-versus-host disease: a review. *Eye Contact Lens* 2015; 41(5): 256-261
- 27 Ikarashi H, Aketa N, Shimizu E, et al. Two case reports of continued progression of chronic ocular graft-versus-host disease without concurrent systemic comorbidities treated by amniotic membrane transplantation. *BMC Ophthalmol* 2021; 21(1): 164
- 28 Yin J, Kheirkhah A, Dohlman T, et al. Reduced efficacy of low-dose topical steroids in dry eye disease associated with graft-versus-host disease. *Am J Ophthalmol* 2018; 190: 17-23
- 29 Dietrich-Ntoukas T, Cursiefen C, Westekemper H, et al. Diagnosis and treatment of ocular chronic graft-versus-host disease: report from the German-Austrian-Swiss Consensus Conference on Clinical Practice in chronic GVHD. *Cornea* 2012; 31(3): 299-310
- 30 Townley JR, Dana R, Jacobs DS. Keratoconjunctivitis sicca manifestations in ocular graft versus host disease: pathogenesis, presentation, prevention, and treatment. *Semin Ophthalmol* 2011; 26(4-5): 251-260
- 31 Jung JW, Lee YJ, Yoon SC, et al. Long-term result of maintenance treatment with tacrolimus ointment in chronic ocular graft-versus-host disease. *Am J Ophthalmol* 2015; 159(3): 519-527. e1
- 32 Espana EM, Shah S, Santhiago MR, et al. Graft versus host disease: clinical evaluation, diagnosis and management. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013; 251(5): 1257-1266
- 33 Abud TB, Amparo F, Saboo US, et al. A clinical trial comparing the safety and efficacy of topical tacrolimus versus methylprednisolone in ocular graft-versus-host disease. *Ophthalmology* 2016; 123(7): 1449-1457
- 34 Chun YH, Beak JU, Kim HS, et al. Topical cyclosporine pretreatment of ocular surface in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *J Ocular Pharmacol Ther* 2018; 34(9): 628-632
- 35 Cantú-Rodríguez OG, Vázquez-Mellado A, González-Treviño JL, et al. Cyclosporine A for the prevention of ocular graft versus host disease in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients is safe and feasible. *Acta Haematol* 2020; 143(5): 425-431
- 36 Westeneng AC, Hettinga Y, Lokhorst H, et al. Ocular graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *Cornea* 2010; 29(7): 758-763
- 37 Wang Y, Ogawa Y, Dogru M, et al. Baseline profiles of ocular surface and tear dynamics after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with or without chronic GVHD-related dry eye. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45(6): 1077-1083
- 38 Riemens A, te Boome L, Imhof S, et al. Current insights into ocular graft-versus-host disease. *Curr Opin Ophthalmol* 2010; 21(6): 485-494
- 39 Ogawa Y, Kim SK, Dana R, et al. International Chronic Ocular Graft-vs-Host-Disease (GVHD) Consensus Group: proposed diagnostic criteria for chronic GVHD (Part I). *Sci Rep* 2013; 3: 3419
- 40 Tahmaz V, Gehlsen U, Sauerbier L, et al. Treatment of severe chronic ocular graft-versus-host disease using 100% autologous serum eye drops from a sealed manufacturing system: a retrospective cohort study. *Br J Ophthalmol* 2017; 101(3): 322-326
- 41 Na KS, Kim MS. Allogeneic serum eye drops for the treatment of dry eye patients with chronic graft-versus-host disease. *J Ocular Pharmacol Ther* 2012; 28(5): 479-483
- 42 Tahmaz V, Wiesen MHJ, Gehlsen U, et al. Detection of systemic

immunosuppressants in autologous serum eye drops (ASED) in patients with severe chronic ocular graft versus host disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2021; 259(1): 121–128

43 Anitua E, Muruzabal F, de la Fuente M, et al. PRGF exerts more potent proliferative and anti-inflammatory effects than autologous serum on a cell culture inflammatory model. *Exp Eye Res* 2016; 151: 115–121

44 Pezzotta S, Del Fante C, Scudeller L, et al. Long-term safety and efficacy of autologous platelet lysate drops for treatment of ocular GVHD. *Bone Marrow Transplant* 2017; 52(1): 101–106

45 Lee SM, Kim YJ, Choi SH, et al. Long-term effect of corneoscleral contact lenses on refractory ocular surface diseases. *Contact Lens Anterior Eye* 2019; 42(4): 399–405

46 Magro L, Gauthier J, Richet M, et al. Scleral lenses for severe chronic GVHD-related keratoconjunctivitis sicca: a retrospective study by the SFGM-TC. *Bone Marrow Transplant* 2017; 52(6): 878–882

47 DeLoss KS, Le HG, Gire A, et al. PROSE treatment for ocular chronic graft-versus-host disease as a clinical network expands. *Eye Contact Lens* 2016; 42(4): 262–266

48 Ogawa Y, Dogru M, Uchino M, et al. Topical tranilast for treatment of the early stage of mild dry eye associated with chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45(3): 565–569

49 Svegliati S, Olivieri A, Campelli N, et al. Stimulatory autoantibodies to PDGF receptor in patients with extensive chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2007; 110(1): 237–241

50 Olivieri A, Locatelli F, Zecca M, et al. Imatinib for refractory chronic graft-versus-host disease with fibrotic features. *Blood* 2009; 114(3): 709–718

51 An S, Raju I, Surenkhuu B, et al. Neutrophil extracellular traps (NETs) contribute to pathological changes of ocular graft-vs.-host disease (oGVHD) dry eye: implications for novel biomarkers and therapeutic strategies. *Ocul Surf* 2019; 17(3): 589–614

52 Ohigashi H, Hashimoto D, Hayase E, et al. Ocular instillation of vitamin A-coupled liposomes containing HSP47 siRNA ameliorates dry eye syndrome in chronic GVHD. *Blood Adv* 2019; 3(7): 1003–1010

53 Copsel SN, Lightbourn CO, Barreras H, et al. BET bromodomain inhibitors which permit treg function enable a combinatorial strategy to suppress GVHD in pre-clinical allogeneic HSCT. *Front Immunol* 2018; 9: 3104

54 Pishnamaz MR, Jafarzadehpour E, Pishnamaz R. Regulatory T cells and ocular graft versus host disease: a novel treatment approach. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol* 2018; 7(3): 119–121

55 Chhabra S, Jerkins JH, Conto JE, et al. Lifitegrast ophthalmic solution for treatment of ocular chronic graft-versus-host disease. *Leuk Lymphoma* 2020; 61(4): 869–874

56 Pellegrini M, Giannaccare G, Bernabei F, et al. Longitudinal corneal endothelial cell changes in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Cornea* 2021; 40(4): 462–466

57 Sánchez-Abarca LI, Hernández-Galilea E, Lorenzo R, et al. Human bone marrow stromal cells differentiate into corneal tissue and prevent ocular graft-versus-host disease in mice. *Cell Transplant* 2015; 24(12): 2423–2433

58 Martínez-Carrasco R, Sánchez-Abarca LI, Nieto-Gómez C, et al. Subconjunctival injection of mesenchymal stromal cells protects the cornea in an experimental model of GVHD. *Ocul Surf* 2019; 17(2): 285–294

59 Sanz J, Moscardó F, Montoro J, et al. Partial T cell-depleted peripheral blood stem cell transplantation from HLA-identical sibling donors for patients with severe aplastic Anemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020; 26(1): 83–87

60 Jarade EF, El Rami H, Abdelmassih Y, et al. Chronic ocular GVHD: limbal and conjunctival stem cell allografts from the same hematopoietic stem cell donor. *Int J Ophthalmol* 2018; 11(9): 1569–1572

61 Ma KN, Thanos A, Chodosh J, et al. A novel technique for amniotic membrane transplantation in patients with acute Stevens-Johnson syndrome. *Ocul Surf* 2016; 14(1): 31–36

62 Khoury HJ, Langston AA, Kota VK, et al. Ruxolitinib: a steroid sparing agent in chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2018; 53(7): 826–831

63 Poe JC, Jia W, di Paolo JA, et al. SYK inhibitor entospletinib prevents ocular and skin GVHD in mice. *JCI Insight* 2018; 3(19): e122430

64 Inamoto Y, Valdés-Sanz N, Ogawa Y, et al. Ocular graft-versus-host disease after hematopoietic cell transplantation; expert review from the late effects and quality of life working committee of the center for international blood and marrow transplant research and transplant complications working party of the European society of blood and marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25(2): e46–e54

65 Yamane M, Sato S, Shimizu E, et al. Senescence-associated secretory phenotype promotes chronic ocular graft-vs-host disease in mice and humans. *FASEB J* 2020; 34(8): 10778–10800

66 Luo ZK, Domenech-Estarellas EA, Han A, et al. Efficacy and safety of 1% progesterone gel to the forehead for ocular chronic graft-versus-host disease. *Transplant Cell Ther* 2021; 27(5): 433. e1–e8

67 Ablamowicz AF, Nichols JJ. Ocular surface membrane-associated mucins. *Ocular Surf* 2016; 14(3): 331–341

68 Shamloo K, Barbarino A, Alfuraih S, et al. Graft versus host disease-associated dry eye: role of ocular surface mucins and the effect of rebamipide, a mucin secretagogue. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019; 60(14): 4511–4519