

性激素在圆锥角膜中的作用及潜在治疗靶点

袁 艺, 徐丽妍, 杨凯丽, 任胜卫

引用: 袁艺, 徐丽妍, 杨凯丽, 等. 性激素在圆锥角膜中的作用及潜在治疗靶点. 国际眼科杂志, 2024, 24(3): 375-379.

基金项目: 河南省自然科学基金面上项目 (No. 222300420536); 河南省医学科技攻关计划省部共建重点项目 (No. SBGJ202002028); 河南省中青年卫生健康科技创新杰出青年人才培养项目 (No. YXKC2020023); 河南省立眼科医院基础研究重点专项项目 (No. 20JJCZD003)

作者单位: (450003) 中国河南省郑州市, 郑州大学人民医院 河南省人民医院 河南省立眼科医院

作者简介: 袁艺, 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 角膜病、圆锥角膜。

通讯作者: 任胜卫, 毕业于青岛大学, 博士, 副主任医师, 主任, 硕士研究生导师, 研究方向: 角膜、眼表疾病. shengweiren1984@163.com

收稿日期: 2023-07-14 修回日期: 2024-01-18

摘要

圆锥角膜是一种青春期起病, 以角膜中央或旁中央变薄呈锥形突出为特征的致盲性眼病。目前该病的病因尚不明确, 研究发现其发生与遗传、揉眼、变态反应性疾病、紫外线照射均有一定的相关性。近年来, 多项研究表明性激素在圆锥角膜发病过程中也有一定影响, 体内性激素的紊乱可增加圆锥角膜的发生及进展风险。本综述旨在总结性激素对角膜的病理生理作用, 明确其对圆锥角膜的影响及其相关炎症和免疫机制, 探求其在圆锥角膜早期诊疗中的作用, 以期为临床工作提供参考及帮助。

关键词: 圆锥角膜; 雌激素; 雄激素; 孕激素; 催乳素; 促性腺激素

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2024.3.08

Role of sex hormones in keratoconus and potential therapeutic targets

Yuan Yi, Xu Liyan, Yang Kaili, Ren Shengwei

Foundation items: Natural Science Foundation of Henan Province (No. 222300420536); Henan Provincial Medical Science Building Key Program (No. SBGJ202002028); Henan Young Health Science and Technology Innovation Outstanding Program (No. YXKC2020023); Special Program for Basic Research of Henan Eye Hospital (No. 20JJCZD003)

People's Hospital of Zhengzhou University; Henan Provincial People's Hospital; Henan Eye Hospital, Zhengzhou 450003, Henan Province, China

Correspondence to: Ren Shengwei. People's Hospital of Zhengzhou University; Henan Provincial People's Hospital; Henan Eye Hospital, Zhengzhou 450003, Henan Province, China. shengweiren1984@163.com

Received: 2023-07-14 Accepted: 2024-01-18

Abstract

• Keratoconus is a blinding corneal disease characterized by central or paracentral corneal thinning and conical ectasia, and usually happens in adolescence. Currently, the etiology of keratoconus is unclear. Multiple studies have identified an association between genetics, eye rubbing, allergic diseases, ultraviolet exposure and keratoconus. Recently, several studies identified that sex hormones also played important roles in the pathogenesis of keratoconus. The disturbance of sex hormones may increase the risk of occurrence and progress of keratoconus. This review aims to summarize the pathophysiological effects of sex hormones on the cornea, clarify the effects of sex hormones on keratoconus and its related inflammatory or immune mechanisms, and explore the role of sex hormones in the early diagnosis and treatment of keratoconus, providing reference and help for clinical work.

• KEYWORDS: keratoconus; estrogen; androgen; progesterone; prolactin; gonadotropin

Citation: Yuan Y, Xu LY, Yang KL, et al. Role of sex hormones in keratoconus and potential therapeutic targets. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2024, 24(3): 375-379.

0 引言

圆锥角膜是以角膜中央或旁中央扩张变薄并向前呈锥形突出为特征的一种致盲性眼病^[1]。该病常于青春期发病, 随着年龄增长不断发展。其典型临床表现为视力进行性下降及高度不规则散光^[2]。此外, 该病尚无根治方法, 进展期可选择角膜胶原交联术, 终末期需行角膜移植术进行治疗^[3]。圆锥角膜的病因不明, 可能与遗传、揉眼、过敏反应、紫外线照射等因素有关^[3-7]。近年来, 性激素对角膜的病理生理影响及其在圆锥角膜中的作用被多次阐明^[8-9], 本综述旨在总结各类性激素对角膜产生的病理生理作用, 以及性激素在圆锥角膜发病过程中可能产生的影响, 探求新的治疗靶点, 为圆锥角膜的诊疗提供理论依据。

1 性激素影响角膜的病理生理机制

1.1 受体分布 性激素主要依赖于特异性受体传导信号发挥作用。前期研究发现雌激素、雄激素及孕激素受体广泛分布于眼内的各个部位: 泪腺、睑板腺、睑结膜和球结膜、角膜、虹膜和睫状体、晶状体、葡萄膜、脉络膜和视网膜, 表明眼是雌激素、雄激素及孕激素作用的靶器官^[10]。此外, 性激素受体也广泛分布于人类角膜上皮细胞、基质细胞、以及内皮细胞中^[11], 提示性激素可能通过与特异性受体结合从而对角膜病理生理产生一定影响^[12]。当角膜发生病变时, 特异性受体数量及分布也会发生相应改

变^[13],提示性激素在角膜病变中不可小觑的作用。

1.2 角膜厚度 角膜是性激素作用的靶组织,角膜厚度随女性体内雌激素水平发生波动。任何能够影响女性体内雌激素的病理生理状态(如月经周期、妊娠、激素替代治疗)都能够使得角膜厚度发生改变。多项研究指出女性角膜厚度在排卵期达到最高,月经周期结束时次之,月经周期开始时角膜厚度最低^[14-16]。Kiely等^[17]研究发现受试者角膜厚度在排卵期时达到最高,然后变薄,直到排卵4 d后再次增厚,表明受试者角膜厚度的变化与体内雌激素水平变化较为一致,这可能与雌激素促进水钠潴留有关。大量的雌激素会增强钠的重吸收,从而导致角膜水肿,角膜厚度增加。此外,在妊娠、激素替代治疗等雌激素变化的情景下,角膜厚度也随雌激素水平的波动而波动。Wang等^[18]和Efe等^[19]均对妊娠期女性中央角膜厚度的变化进行了探究,结果发现在正常妊娠的第二和第三阶段,角膜中央厚度逐渐增加^[18-19]。Weinreb等^[20]研究发现妊娠期妇女角膜厚度较对照组平均增厚了16 μm。Affinito等^[21]指出在进行性激素替代治疗3、6 mo后,受试者的角膜厚度有所增加。尽管现有的一系列研究均表明雌激素具有增厚角膜的作用,但雌激素增厚角膜的作用机制尚不明确,相关研究较少,需进一步研究探明。

1.3 角膜曲率 角膜曲率指角膜的屈光度,研究发现雌激素对角膜曲率也有影响。Kiely等^[17]通过对受试者月经周期内角膜曲率的监测发现,受试者的平均水平和垂直角膜曲率在月经周期中随着时间变化:水平和垂直曲率在周期开始时变陡,在排卵后角膜曲率变平。同样,另一项研究将36名绝经后妇女与26名健康对照者的角膜曲率进行了对比,发现尽管两组之间角膜曲率无显著差异,但绝经后妇女体内雌激素水平与水平角膜曲率呈负相关,提示绝经后妇女的雌激素水平下降可能是导致角膜水平曲率变陡的原因^[22]。然而,雌激素作用于角膜曲率的机制并不明确且相关研究少,需要更多研究进一步证明两者之间的联系。

1.4 角膜生物力学 角膜作为一种黏弹性组织,具有固体、黏性液体的双重特性,其黏弹性表现为弹性模量、角膜滞后效应、剪切模量等特点。临床上常用角膜滞后量(corneal hysteresis, CH)和角膜阻力因子(corneal resistance factor, CRF)对角膜生物力学进行评价^[23-24]。研究发现雌激素可能影响角膜的生物力学,Goldich等^[15]对22名女性的22眼在1个月经周期内进行监测,发现与月经周期始末相比,排卵期的角膜CH和CRF显著下降。Walter等^[25]对经雌激素处理的猪角膜、经孕激素处理的猪角膜及未进行任何处理的猪角膜进行对比,发现雌激素对猪角膜有松弛作用,导致组织的僵硬程度降低,更脆弱、易断裂。这与Spoerl等^[26]的实验结果相同,Spoerl等^[26]研究发现虽然经雌激素处理过的猪角膜厚度增加,但同样导致了角膜硬度降低,提示雌激素是角膜生物力学特性的一个调节因素。多项研究表明雌激素可促进多种促炎症因子和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)的表达^[27-29],从而诱导角膜胶原蛋白降解,最终导致角膜脆弱、易断裂。目前多项研究表明雌激素具有改变角膜生物力学的作用,且提出雌激素通过促进促炎症因子及MMPs的产生从而改变角膜生物力学,但Walter等^[25]及Spoerl等^[26]研究中并未测量经雌激素处理后的角膜组织中的炎

症因子水平,需要进一步研究证实。

1.5 角膜敏感性 角膜是人体中最敏感的组织,通常用角膜触阈测量其敏感性。角膜偏心率、年龄、眼睛的颜色、昼夜变化和眼睑闭合、环境、月经和怀孕等因素均能影响角膜敏感性^[30]。Millodot等^[31]研究发现在未口服避孕药的女性中排卵期角膜敏感性降低,而这一差异在所有未口服避孕药的女性中均出现。相比之下,口服避孕药的女性和男性在28 d内,角膜敏感性没有显著改变。因而推测角膜敏感性降低可能与排卵期较高雌激素水平导致的角膜水肿相关。Riss等^[32]报道了孕妇在怀孕期间角膜敏感性降低的现象,并指出角膜敏感性的降低与妊娠期增加的体质量之间没有关联,即并不能完全用雌激素造成的角膜水肿来解释敏感性降低的原因,推测其可能由于眼内压增加导致角膜敏感性下降。目前雌激素与角膜敏感性相关研究较少,且机制不明,需进一步探明证实。

1.6 角膜伤口愈合 Coco等^[33]在一项针对持续性角膜上皮缺损患者的研究中指出:与男性相比,女性再上皮化的时间会延长。Samantha等发现在角膜初次损伤后,雄性小鼠角膜始终比雌性小鼠角膜愈合快,并且在第二次损伤后,雄性小鼠体内再激活的多形核白细胞显著高于雌性,而外用雌二醇使实现完全再上皮化的小鼠减少了56%。研究发现在雌性角膜上皮细胞中,15-脂氧合酶(15-lipoxygenase, 15-LOX)和内源性脂氧素A4(Lipoxin A4, LXA4)的表达显著低于雄性。而15-LOX和LXA4均在调节角膜炎症和伤口愈合中起作用。结果提示角膜伤口愈合中的性别差异,可能是由于雌二醇介导的雌激素受体α(estrogen receptorα, ERα)、雌激素受体β(estrogen receptorβ, ERβ)选择性调节上皮细胞和多形核白细胞的15-LOX/LXA4通路所介导的^[34]。然而目前没有充足的证据证明两性之间存在角膜伤口愈合速度的差异,且多项研究表明性别差异并不会导致角膜愈合速度差异^[35-36]。

2 性激素对圆锥角膜的病理生理作用

2.1 雌激素 雌激素包括雌酮、雌二醇、雌三醇,主要由卵巢分泌,睾丸、肾上腺等器官可少量分泌。当个体体内性激素水平发生改变时,可能导致病情相应改变。雌激素在某些变态反应性疾病如哮喘、过敏性疾病中发挥重要作用。研究发现雌激素促进气道炎症的产生,从而促进哮喘的发生及加重^[37]。过敏性疾病如特应性皮炎、过敏性鼻炎的性别分布在青春期前后呈动态性变化,表明性激素变化能够改变病情^[38]。如上文所述,雌激素受体广泛分布于人类角膜。角膜厚度、角膜曲率以及角膜生物力学等均受雌激素调控。在女性体内能观察到角膜的某些特性随着性激素水平的变化而变化。2019年,Coco等^[39]报道1例非进展期患者在使用雌激素和孕激素替代疗法后,原本稳定的角膜曲率显著上升,提示性激素可能导致圆锥角膜发生进展。Deitel等^[40]报道1例亚临床圆锥角膜的跨性别患者,其在接受激素(促雌激素和抗雄激素)治疗的8 mo内,病情发生进一步进展,提示外源性激素摄入可能会导致圆锥角膜的发生及发展。此外,Bilgihan等^[41]对4例圆锥角膜患者的7眼进行孕期监测,发现妊娠期间的雌激素变化可显著降低角膜硬度,高雌激素水平能使原本生物力学上脆弱的角膜容易发生或发展。Toprak^[42]报道1例29岁的圆锥角膜患者在妊娠期间以及分娩后早期,病情呈不对称的双侧进展。然而在患者停止母乳喂养后,

角膜地形图参数部分恢复。这些发现提示妊娠期的性激素变化可能会导致圆锥角膜的进展。此外, Yuksel 等^[43]报道 1 例因体外受精治疗而导致圆锥角膜进展的病例报告, 提示治疗时使用的药物导致雌激素水平上升从而可能导致进展。既往病例报道提示雌激素水平的变化可能导致圆锥角膜的发生及发展, 但缺乏大样本人群研究证实。尽管 McKay 等^[44]通过对 64 例圆锥角膜患者体内激素水平检测发现, 圆锥角膜患者唾液样本中雌酮及雌三醇水平下降, 其下降水平与年龄、性别及病情严重程度无关。但该实验样本量少, 且仅检测唾液中相关激素水平, 未对血液、泪液等样本进行相关检测。Escandon 等^[45]使用不同浓度的雌酮、雌三醇刺激不同类型、不同性别来源的角膜基质细胞并观察其变化。他们发现雌酮、雌三醇显著上调女性圆锥角膜基质细胞中 ER α 和 ER β 的表达并强调了该影响具有性别依赖性。此外, Ayan 等^[13]对圆锥角膜患者角膜上皮细胞进行性激素受体检测, 发现圆锥角膜患者角膜上皮中 ER α 和雄激素受体表达率显著增高, 提示圆锥角膜与性激素之间可能存在关联。

目前有研究证实, 雌激素可通过调节膜 1 型基质金属蛋白酶, 刺激基质金属蛋白酶分泌, 抑制基质金属蛋白酶抑制剂的产生^[46], 从而促进胶原蛋白的降解, 破坏角膜内胶原蛋白网络而导致圆锥角膜^[47]。

然而, Zhou 等^[48]研究指出, 17 β -雌二醇通过抑制白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 刺激的角膜成纤维细胞中 MMPs 的表达和活性, 从而抑制细胞内胶原蛋白降解。而角膜成纤维细胞对角膜基质中胶原蛋白网格的形成发挥重要作用。同样, Yin 等^[49]研究发现 17 β -雌二醇不仅抑制了角膜基质细胞基质金属蛋白酶-2 (matrix metalloproteinase-2, MMP-2) 的表达, 而且还增加了选择性 α 蛋白酶抑制剂的表达。作者认为 17 β -雌二醇在角膜变性疾病的发展中具有拮抗细胞外基质降解的作用, 从而具有保护作用。Yin 等^[49]据此解释为何在圆锥角膜患者的流行病学调查中, 男性患者所占比例更高, 病情更严重。但是, 以往关于 MMP-2 和圆锥角膜的研究结论不一^[47], 不能明确 MMP-2 与圆锥角膜之间的相关性, 需要进一步大样本研究。

目前, 既往研究表明雌激素与圆锥角膜发病及进展存在一定关系, 并提出可能存在的炎症致病机制, 然而现缺乏大样本人群研究证实及相关动物实验证明。

2.2 孕激素 孕激素是一类由卵巢黄体细胞分泌的一种类固醇类激素, 包括孕酮、20 α -羟孕酮以及 17 α -羟孕酮, 其中孕酮的活性最高。而孕酮可以在雌激素的协同下对角膜生物力学特性产生影响。

Hoogewound 等^[50]研究发于妊娠前 3 mo 发生进展的圆锥角膜患者在 29 wk 时双侧角膜测量值得到改善, 而此时孕妇体内血清孕激素水平高于雌激素水平, 提示孕激素可能对圆锥角膜有保护作用。

目前已有研究显示黄体酮可以防止松弛素和雌二醇介导的基质降解。Zhou 等^[48]发现孕酮通过抑制 IL-1 β 刺激的角膜成纤维细胞中的 MMPs 的活性, 从而抑制细胞内胶原蛋白的降解。此外也有多项研究指出: 甲羟孕酮可以阻止产后大鼠子宫、角膜细胞中胶原蛋白酶的分泌^[51]。Fedotcheva 等^[52]研究指出孕酮可通过特异性调节 T 细胞的激活从而调节促炎细胞因子和抗炎细胞因子的产生, 同

时可通过抑制核因子 κ B 和环氧化酶相关, 以及抑制前列腺素的合成从而达到抗炎作用。但目前对于孕激素相关研究较少, 且有研究表明孕激素对猪角膜无明显角膜生物力学作用^[25], 圆锥角膜患者角膜上皮中孕激素受体水平与健康人无明显差别等^[13]。关于孕激素的相关作用及作用机制, 还需进一步深入研究。

2.3 雄激素 雄激素主要由睾丸分泌, 具有促进生殖器官发育、维持第二性征的作用的一类性类固醇激素。雄激素主要包括睾酮、雄烯二酮及脱氢表雄酮。雄激素与圆锥角膜及变态反应性疾病三者之间均存在一定的相关性, Weng 等^[53]研究发现圆锥角膜发病率在男性特异性结膜炎患者中明显较高, 可能与男性相比女性更强烈、频繁地揉眼相关。

2002 年, Tachibana 等^[54]研究发现一种具有圆锥状角膜的自发突变小鼠, 该小鼠具有雄激素依赖性, 雄性小鼠普遍发病, 雌性小鼠不发病, 并且雌性小鼠在注射睾酮后也出现此表型。而雌性小鼠在被去势后, 发病率急剧下降, 表明雄激素可能参与圆锥角膜的发生。此外, 有研究表明圆锥角膜患者的唾液、血清中脱氢表雄酮 (dehydroepiandrosterone, DHEA) 水平显著高于健康人群^[55]。Ayan 等^[13]研究发现患者角膜上皮中雄激素受体显著增高, 提示性激素与圆锥角膜之间存在关系。Karamichos 等^[56]分析发现圆锥角膜患者体内 DHEA 水平远超过正常人, 这种异常激素水平可能参与下丘脑-垂体-肾上腺轴的正反馈调节。

McKay 等^[44]认为激素可能通过改变炎症因子及细胞因子水平, 从而对角膜基质产生影响。尽管未检测到激素水平与圆锥角膜严重程度相关, Mckay 等^[57]发现圆锥角膜患者唾液中显著升高的脱氢表雄酮硫酸酯 (dehydroepiandrosterone-S, DHEA-S) 水平与白介素-16 (interleukin-16, IL-16) 和干细胞因子 (stem cell factor, SCF) 的升高相关, 而 IL-16 和 SCF 被认为与更薄的角膜发生相关, 表明 DHEA-S 可能通过调节细胞因子 IL-16、SCF 的分泌来促进圆锥角膜的进展。另一项研究中发现外源性 DHEA 可以通过减少胰岛素样生长因子 1 的局部产生来改变代谢功能的自分泌/旁分泌信号, 从而促进圆锥角膜的发展。尽管有证据表明圆锥角膜患者体内存在免疫信号传导紊乱且相关机制尚不明确^[58-59]。但此前研究发现春季角结膜炎中的男性偏好是由于雄激素导致的 IgA 相关的局部免疫反应^[60]。性激素对眼部局部免疫反应的影响促使眼部过敏性疾病 (如春季角结膜炎、特异性角结膜炎等) 的产生, 免疫相关炎症促使患者剧烈且频繁地揉眼, 进一步加重眼部炎症, 破坏角膜胶原蛋白网络, 促进圆锥角膜的发生及发展。

尽管既往研究表明雄激素与圆锥角膜的发病相关, 但相关炎症及免疫机制并不明确, 需进一步研究证实。

2.4 催乳素和促性腺激素 除以上 3 种激素以外, 催乳素、促性腺激素同样被认为与圆锥角膜的发生存在一定关联。催乳素由垂体分泌, 具有促进乳腺发育和刺激泌乳的作用。Jamali 等^[55]发现女性圆锥角膜患者血清中催乳素水平显著高于对照组, 提示催乳素可能参与圆锥角膜的发生。促性腺激素包括黄体生成素和卵泡刺激素, 能促进卵巢及睾丸分泌性激素。黄体生成素被认为对圆锥角膜的基质微环境存在选择性调节作用。Karamichos 等^[61]检测

了86例圆锥角膜患者及45名健康对照组体内血清黄体生成素及卵泡刺激素水平,发现圆锥角膜患者体内卵泡刺激素与黄体生成素比值显著降低,提示激素紊乱与圆锥角膜的相关性。Escandon等^[62]研究发现在卵泡刺激素的刺激下,圆锥角膜基质细胞的增殖明显大于健康角膜纤维细胞;研究认为促性腺激素可能导致细胞损伤、细胞外基质的异常重塑,最终导致圆锥角膜的发生。然而目前圆锥角膜与催乳素及促性腺激素相关机制研究较少,未来需要进一步研究证实相关性及其明确机制。

3 性激素在圆锥角膜中潜在的治疗靶点

尽管现有的治疗方法有很多:患者可以通过配戴框架眼镜、硬性角膜接触镜、巩膜镜、角膜内基质环植入等从而获得相对满意的视觉效果,或进行角膜胶原交联术控制病情发展,终末期通过角膜移植术提高视力^[63]。但是目前所有针对圆锥角膜的治疗手段仅能改善症状并且均不能实现完全治愈,一部分患者在进行角膜胶原交联术或角膜移植术后依旧存在进展或再发风险^[64-66]。

以往证据证明:圆锥角膜患者体内性激素处于某种紊乱状态,而紊乱的性激素也被证实与病情进展相关;性激素被认为能通过炎症及免疫等途径影响圆锥角膜的发生与发展^[58-59];未来,针对存在进展风险的患者,积极监测体内性激素水平,调控体内性激素平衡;例如对于存在高雄激素血症的患者,给予抗雄激素药物如短效口服避孕药、螺内酯等,而对于存在高雌激素血症的患者,给予抗雌激素治疗如口服他莫昔芬,最终调节体内紊乱的性激素回归平衡,从而达到预防、阻断疾病的发生及发展,达到改善患者预后的目的。

4 总结和展望

圆锥角膜是一种病因不明的角膜扩张性疾病。除遗传、揉眼、变态反应性疾病、紫外线照射等可能的病因外,近年来,越来越多的学者发现性激素与圆锥角膜之间的关联。圆锥角膜好发于青春期这一性激素急剧变化的时期,易进展于妊娠期、外源性摄入性激素的时期。然而无论是内源性激素的紊乱或外源性摄入性激素,打破体内性激素平衡意味着更高的发生及进展风险。各种性激素在体内相互制衡、相互影响,性激素紊乱促进炎症因子的产生和免疫紊乱,从而破坏角膜胶原蛋白导致圆锥角膜的发生及发展。尽管目前性激素促使圆锥角膜发病的具体机制并不明确,但目前已知雄激素可能通过促进炎症因子的产生而促进圆锥角膜的进展;雌激素可能通过直接或间接激活胶原酶导致角膜胶原蛋白的破坏从而使圆锥角膜进展。促性腺激素和催乳素的分泌与前两者相互影响。目前对于圆锥角膜患者而言,积极监测体内性激素水平具有一定指导意义。对于存在性激素紊乱的患者进行及早干预,消除相关危险因素,减少进展风险;对于处于稳定期患者,在面对风险期(如妊娠、外源性摄入性激素)时,监测并及早发现可能导致的进展,从而改善预后。未来,随着研究的深入,机制的阐明,可以通过测量血清、泪液或是唾液中某一特定激素水平来早期发现圆锥角膜患者,从而利用相关靶点,为圆锥角膜的诊疗提供帮助。

参考文献

[1] Asimellis G, Kaufman EJ. Keratoconus. StatPearls Publishing, 2023.
[2] 中华医学学会眼科学分会角膜病学组. 中国圆锥角膜诊断和治疗专家共识(2019年). 中华眼科杂志, 2019,55(12):891-895.

[3] Santodomingo - Rubido J, Carracedo G, Suzaki A, et al. Keratoconus: an updated review. Cont Lens Anterior Eye, 2022, 45(3):101559.
[4] 徐丽妍, 杨凯丽, 任胜卫. 圆锥角膜的遗传学研究进展. 国际眼科杂志, 2020,20(5):796-800.
[5] 徐丽妍, 杨凯丽, 任胜卫. 圆锥角膜的危险因素研究进展. 中华实验眼科杂志, 2020,38(6):543-547.
[6] 刘晓涵, 马宁, 陈彦婷, 等. 圆锥角膜病因学研究进展——遗传、环境刺激、表观遗传的相互作用. 眼科新进展, 2020,40(12):1188-1192,1196.
[7] Khaled ML, Helwa I, Drewry M, et al. Molecular and histopathological changes associated with keratoconus. Biomed Res Int, 2017,2017:7803029.
[8] McKay TB, Priyadarsini S, Karamichos D. Sex hormones, growth hormone, and the Cornea. Cells, 2022,11(2):224.
[9] 吴蕾, 金奇芳. 圆锥角膜发病机制研究进展. 实用临床医学, 2023,24(1):135-138.
[10] Wickham LA, Gao J, Toda I, et al. Identification of androgen, estrogen and progesterone receptor mRNAs in the eye. Acta Ophthalmol Scand, 2000,78(2):146-153.
[11] Suzuki T, Kinoshita Y, Tachibana M, et al. Expression of sex steroid hormone receptors in human cornea. Curr Eye Res, 2001,22(1):28-33.
[12] Nuzzi R, Caselgrandi P. Sex hormones and their effects on ocular disorders and pathophysiology: current aspects and our experience. Int J Mol Sci, 2022,23(6):3269.
[13] Ayan B, Yuksel N, Carhan A, et al. Evaluation estrogen, progesterone and androgen receptor expressions in corneal epithelium in keratoconus. Cont Lens Anterior Eye, 2019,42(5):492-496.
[14] Giuffrè G, Di Rosa L, Fiorino F, et al. Variations in central corneal thickness during the menstrual cycle in women. Cornea, 2007,26(2):144-146.
[15] Goldich Y, Barkana Y, Pras E, et al. Variations in corneal biomechanical parameters and central corneal thickness during the menstrual cycle. J Cataract Refract Surg, 2011,37(8):1507-1511.
[16] Mishra D, Bhushan P, Sachan S, et al. Variations in the central corneal thickness during the menstrual cycle in Indian women. Indian J Ophthalmol, 2020,68(12):2918-2920.
[17] Kiely PM, Carney LG, Smith G. Menstrual cycle variations of corneal topography and thickness. Am J Optom Physiol Opt, 1983,60(10):822-829.
[18] Wang C, Li AL, Pang Y, et al. Changes in intraocular pressure and central corneal thickness during pregnancy: a systematic review and Meta-analysis. Int J Ophthalmol, 2017,10(10):1573-1579.
[19] Efe YK, Ugurbas SC, Alpay A, et al. The course of corneal and intraocular pressure changes during pregnancy. Can J Ophthalmol, 2012,47(2):150-154.
[20] Weinreb RN, Lu A, Beeson C. Maternal corneal thickness during pregnancy. Am J Ophthalmol, 1988,105(3):258-260.
[21] Affinito P, Di Spiezio Sardo A, Di Carlo C, et al. Effects of hormone replacement therapy on ocular function in postmenopause. Menopause, 2003,10(5):482-487.
[22] Aydin E, Demir HD, Demirturk F, et al. Corneal topographic changes in premenopausal and postmenopausal women. BMC Ophthalmol, 2007,7:9.
[23] Esporcatte LPG, Salomão MQ, Lopes BT, et al. Biomechanical diagnostics of the cornea. Eye Vis, 2020,7:9.
[24] Chong J, Jr Dupps WJ. Corneal biomechanics: measurement and structural correlations. Exp Eye Res, 2021,205:108508.
[25] Walter E, Matlov Kormas R, Marcovich AL, et al. The effect of estrogen and progesterone on porcine corneal biomechanical properties.

Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2019,257(12):2691–2695.

[26] Spoerl E, Zubaty V, Raiskup-Wolf F, et al. Oestrogen-induced changes in biomechanics in the cornea as a possible reason for keratectasia. Br J Ophthalmol, 2007,91(11):1547–1550.

[27] Marin-Castaño ME, Elliot SJ, Potier M, et al. Regulation of estrogen receptors and MMP-2 expression by estrogens in human retinal pigment epithelium. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2003,44(1):50–59.

[28] Shan B, Li W, Yang SY, et al. Estrogen up-regulates MMP2/9 expression in endometrial epithelial cell via VEGF-ERK1/2 pathway. Asian Pac J Trop Med, 2013,6(10):826–830.

[29] Suzuki T, Sullivan DA. Estrogen stimulation of proinflammatory cytokine and matrix metalloproteinase gene expression in human corneal epithelial cells. Cornea, 2005,24(8):1004–1009.

[30] Millodot M. A review of research on the sensitivity of the cornea. Ophthalmic Physiol Opt, 1984,4(4):305–318.

[31] Millodot M, Lamont A. Influence of menstruation on corneal sensitivity. Br J Ophthalmol, 1974,58(8):752–756.

[32] Riss B, Riss P. Corneal sensitivity in pregnancy. Ophthalmologica, 1981,183(2):57–62.

[33] Coco G, Hamill KJ, Troughton LD, et al. Risk factors for corneal epithelial wound healing: can sex play a role? Eur J Ophthalmol, 2022,32(5):2676–2682.

[34] Wang SB, Hu KM, Seamon KJ, et al. Estrogen negatively regulates epithelial wound healing and protective lipid mediator circuits in the cornea. FASEB J, 2012,26(4):1506–1516.

[35] Tripathi R, Giuliano EA, Gafen HB, et al. Is sex a biological variable in corneal wound healing? Exp Eye Res, 2019,187:107705.

[36] Krishnan T, Prajna NV, Gronert K, et al. Gender differences in re-epithelialisation time in fungal corneal ulcers. Br J Ophthalmol, 2012,96(1):137–138.

[37] Yung JA, Fuseini H, Newcomb DC. Hormones, sex, and asthma. Ann Allergy Asthma Immunol, 2018,120(5):488–494.

[38] Nowak-Węgrzyn A, Ellis A, Castells M. Sex and allergic diseases. Ann Allergy Asthma Immunol, 2019,122(2):134–135.

[39] Coco G, Kheirkhah A, Foulsham W, et al. Keratoconus progression associated with hormone replacement therapy. Am J Ophthalmol Case Rep, 2019,15:100519.

[40] Deitel CM, Chen KH, Uber IC. Possible association of keratoconus progression with gender-affirming hormone therapy: a case report. Am J Ophthalmol Case Rep, 2023,30:101850.

[41] Bilgihan K, Hondur A, Sul S, et al. Pregnancy-induced progression of keratoconus. Cornea, 2011,30(9):991–994.

[42] Toprak I. To what extent is pregnancy-induced keratoconus progression reversible? A case-report and literature review. Eur J Ophthalmol, 2023,33(1):NP37–NP41.

[43] Yuksel E, Yalinbas D, Aydin B, et al. Keratoconus progression induced by *in vitro* fertilization treatment. J Refract Surg, 2016,32(1):60–63.

[44] McKay TB, Hjortdal J, Sejersen H, et al. Endocrine and metabolic pathways linked to keratoconus: implications for the role of hormones in the stromal microenvironment. Sci Rep, 2016,6:25534.

[45] Escandon P, Nicholas SE, Cunningham RL, et al. The role of estradiol and estrone in keratoconic stromal sex hormone receptors. Int J Mol Sci, 2022,23(2):916.

[46] Balasubramanian SA, Pye DC, Willcox MDP. Are proteinases the reason for keratoconus? Curr Eye Res, 2010,35(3):185–191.

[47] di Martino E, Ali M, Inglehearn CF. Matrix metalloproteinases in keratoconus – Too much of a good thing? Exp Eye Res, 2019,182:137–143.

[48] Zhou HY, Kimura K, Orita T, et al. Inhibition by female sex

hormones of collagen degradation by corneal fibroblasts. Mol Vis, 2011,17:3415–3422.

[49] Yin HB, Wan Q, Tian Y, et al. Female hormone 17 β -estradiol downregulated MMP-2 expression and upregulated A1PI expression in human corneal stromal cells. Cell Biochem Biophys, 2018,76(1–2):265–271.

[50] Hoogewoud F, Gatziofous Z, Hafezi F. Transitory topographical variations in keratoconus during pregnancy. J Refract Surg, 2013,29(2):144–146.

[51] Gross J, Azizkhan RG, Biswas C, et al. Inhibition of tumor growth, vascularization, and collagenolysis in the rabbit cornea by medroxyprogesterone. Proc Natl Acad Sci USA, 1981,78(2):1176–1180.

[52] Fedotcheva TA, Fedotcheva NI, Shimanovsky NL. Progesterone as an anti-inflammatory drug and immunomodulator: new aspects in hormonal regulation of the inflammation. Biomolecules, 2022,12(9):1299.

[53] Weng SF, Jan RL, Wang JJ, et al. Association between atopic keratoconjunctivitis and the risk of keratoconus. Acta Ophthalmol, 2021,99(1):e54–e61.

[54] Tachibana M, Adachi W, Kinoshita S, et al. Androgen-dependent hereditary mouse keratoconus: linkage to an MHC region. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2002,43(1):51–57.

[55] Jamali H, Heydari M, Masihpour N, et al. Serum androgens and prolactin levels in patients with keratoconus. Clin Exp Optom, 2023,106(5):484–488.

[56] Karamichos D, Escandon P, Vasini B, et al. Anterior pituitary, sex hormones, and keratoconus: beyond traditional targets. Prog Retin Eye Res, 2022,88:101016.

[57] McKay TB, Hjortdal J, Sejersen H, et al. Differential effects of hormones on cellular metabolism in keratoconus *in vitro*. Sci Rep, 2017,7:42896.

[58] Chen X, Liu C, Cui ZD, et al. Integrative transcriptomics analysis and experimental validation reveal immunomodulatory patterns in keratoconus. Exp Eye Res, 2023,230:109460.

[59] Sun X, Zhang H, Shan MY, et al. Comprehensive transcriptome analysis of patients with keratoconus highlights the regulation of immune responses and inflammatory processes. Front Genet, 2022,13:782709.

[60] DiZazzo A, Bonini S, Fernandes M. Adult vernal keratoconjunctivitis. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2020,20(5):501–506.

[61] Karamichos D, Barrientz B, Nicholas S, et al. Gonadotropins in keratoconus: the unexpected suspects. Cells, 2019,8(12):1494.

[62] Escandon P, Nicholas SE, Vasini B, et al. Selective modulation of the keratoconic stromal microenvironment by FSH and LH. Am J Pathol, 2023,193(11):1762–1775.

[63] Atalay E, Özalp O, Yıldırım N. Advances in the diagnosis and treatment of keratoconus. Ther Adv Ophthalmol, 2021,13:25158414211012796.

[64] Lenk J, Herber R, Oswald C, et al. Risk factors for progression of keratoconus and failure rate after corneal cross-linking. J Refract Surg, 2021,37(12):816–823.

[65] Abad JC, Ocampo-Patiño A, Vanegas-Ramírez C. Short-term bilateral keratoconus progression after deep anterior lamellar keratoplasty in one eye and intracorneal ring segments and corneal crosslinking in the other due to eye rubbing. J Cataract Refract Surg, 2020,46(12):e44–e47.

[66] Mazzotta C, Traversi C, Baiocchi S, et al. Corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet A light for pediatric keratoconus: ten-year results. Cornea, 2018,37(5):560–566.