

获得性免疫在干眼的启动与维持

孙文鑫^{1,2}, 郭俞利^{1,2}, 刘祖国^{1,2,3}

引用: 孙文鑫, 郭俞利, 刘祖国. 获得性免疫在干眼的启动与维持. 国际眼科杂志, 2024, 24(4): 534-538.

基金项目: 国家自然科学基金项目 (No.82271054)

作者单位: ¹(421001) 中国湖南省衡阳市, 南华大学衡阳医学院; ²(421001) 中国湖南省衡阳市, 南华大学附属第一医院眼科; ³(361102) 中国福建省厦门市, 厦门大学眼科研究所 福建省眼科与视觉科学重点实验室

作者简介: 孙文鑫, 在读硕士研究生, 研究方向: 干眼的发病机制。

通讯作者: 刘祖国, 博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 眼表疾病、角膜病. zuguoliu@xmu.edu.cn

收稿日期: 2023-11-28 修回日期: 2024-02-22

摘要

干眼(dry eye, DE)是一种由多种因素介导, 发病机制复杂的常见慢性眼表疾病。干眼致病因素主要包括免疫炎症, 氧化应激, 泪膜成分的改变, 角膜神经异常和睑板腺功能障碍等。其中, 免疫炎症反应是干眼发病机制中最为关键的环节, 由眼表的天然免疫和获得性免疫反应共同调节。多种环境应激引发眼表天然免疫反应导致上皮细胞损伤和炎症, 并激活获得性免疫参与眼表免疫炎症反应。目前已发现多种免疫细胞以及炎症因子参与了DE的发生和发展。本文就DE的免疫机制研究进展进行综述, 并重点探讨获得性免疫在DE的启动与维持。通过分析最新观点和研究热点, 我们对DE发病机制中的免疫调节机制进行了系统的介绍, 并为DE的防治提供参考。

关键词: 干眼; 天然免疫; 获得性免疫; 发病机制

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2024.4.07

Initiation and maintenance of acquired immunity in dry eye

Sun Wenxin^{1,2}, Guo Yuli^{1,2}, Liu Zuguo^{1,2,3}

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No.82271054)

¹Hengyang Medical School, University of South China, Hengyang 421001, Hunan Province, China; ²Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang 421001, Hunan Province, China; ³Eye Institute of Xiamen University; Fujian Provincial Key Laboratory of Ophthalmology and Visual Science, Xiamen 361102, Fujian Province, China

Correspondence to: Liu Zuguo. Hengyang Medical School, University of South China, Hengyang 421001, Hunan Province, China; Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of

University of South China, Hengyang 421001, Hunan Province, China; Eye Institute of Xiamen University; Fujian Provincial Key Laboratory of Ophthalmology and Visual Science, Xiamen 361102, Fujian Province, China. zuguoliu@xmu.edu.cn

Received: 2023-11-28 Accepted: 2024-02-22

Abstract

• Dry eye (DE) is a multifactorial ocular surface disorder arising from numerous pathologies. The pathogenesis of DE includes immune inflammation, oxidative stress, changes in tear film composition, corneal nerve abnormalities, and meibomian gland dysfunction. Among them, the immune inflammatory response is the most crucial in the pathogenesis of DE, which is regulated by both innate and acquired immune responses on the ocular surface. Multiple environmental stresses trigger the ocular surface innate immune response leading to corneal epithelial cell damage and inflammation and activate acquired immunity to participate in the ocular surface immune inflammatory response. Currently, multiple immune cells and inflammatory factors have been shown to be involved in the occurrence and development of DE. This article reviewed the immune progress and focused on the initiation and maintenance of acquired immunity in DE. Through the analysis of the latest viewpoints and research hot spots, we systematically introduced the immunomodulating mechanism underlying the mechanisms of the pathogenesis of DE and provided references for the prevention and treatment of DE.

• KEYWORDS: dry eye; innate immunity; acquired immunity; pathogenesis

Citation: Sun WX, Guo YL, Liu ZG. Initiation and maintenance of acquired immunity in dry eye. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2024, 24(4): 534-538.

0 引言

干眼(dry eye, DE)是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, 可伴有眼表炎症反应, 组织损伤及神经异常, 造成眼部多种不适症状, 严重时可引起视功能障碍^[1]。目前, 我国按照泪液的主要成分和泪液动力学因素将干眼分为5类, 分别是水液缺乏型干眼、脂质异常型干眼、黏蛋白异常型干眼、泪液动力学异常型干眼及混合型干眼^[2]。既往研究表明, DE是一种炎症性疾病, 与自身免疫性疾病有许多共同特征。相关基础研究表明, 干眼是眼表的非感染性炎症^[3]。环境因素、内源性应激和抗原等应激反应被认

为是 DE 的触发机制。眼表免疫系统被激活,免疫细胞浸润到眼表组织,分泌多种免疫分子造成眼表炎症反应,加剧眼表损伤。本文就干眼的免疫机制研究进展进行综述并重点讨论获得性免疫在 DE 的启动与维持。

1 天然免疫

角膜上皮细胞位于眼表的最外层,并与环境直接接触^[4]。长期暴露于多种环境应激下引起泪膜不稳定性增加最终导致眼表高渗状态,引起角膜上皮细胞损伤和天然免疫炎症反应发生,最终导致眼表疾病^[5]。环 GMP-AMP 合成酶(cGAS)刺激因子(STING)通路是近年来通过识别细胞质 DNA 发现的一种炎症信号通路^[6-7]。在各种应激条件下,来自细胞核和线粒体的 DNA 释放到细胞质中^[8],cGAS 识别细胞质双链 DNA(dsDNA)并产生称为 2'3'-cGAMP 的第二信使,该信使进一步激活 STING 的表达和易位,诱导 TBK1(p-TBK1)和 IRF3(p-IRF3)磷酸化,进一步介导下游炎症细胞因子(IFN- α/β 和 CXCL10)的释放^[9]。我们团队的最新研究发现,高渗应激(HS)介导线粒体 DNA 释放到细胞质中可能通过 cGAS-STING 信号通路引起炎症。这项研究提供了线粒体 DNA 感应激活 cGAS-STING 信号通路的证据,该通路在两个实验性干眼模型(BAC 诱导的小鼠眼表损伤模型和手术摘除泪腺的干眼小鼠模型),干眼患者样本以及暴露于 HS 培养的 HCE 中介导眼表炎症反应^[10]。这一研究证实了角膜上皮细胞在 DE 炎症反应启动中的新作用,这一与天然免疫反应相关的信号通路的识别,可能成为 DE 潜在的治疗靶点。此外,眼表的高渗状态早期通过激活丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和核因子 κ B(NF- κ B)应激信号通路,启动一系列反应破坏角膜上皮细胞屏障功能。产生的活性氧(ROS)抑制了磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(AKT)信号转导^[11],导致眼表上皮细胞受损或死亡,同时通过 Toll 样受体 4(TLR4)、Nod 样受体蛋白-3(NLRP3)炎症小体等向天然免疫细胞传递炎症信号,产生炎症因子导致眼表炎症^[12]。大量研究表明,干眼状态下泪液和角膜组织中炎症细胞因子如 IL-1 β 、TNF- α 和 IL-6 等表达水平增高^[13]。

干眼导致眼表组织发生损伤后,角膜上皮细胞首先启动了免疫炎症反应,随后眼表的中性粒细胞、巨噬细胞、自然杀伤细胞等先后活化,这些天然免疫细胞的活化,一方面扩大了眼表炎症级联反应,造成眼表损伤;另一方面促进了自身反应性 T 细胞的活化与分化,激活获得性免疫反应。T 细胞活化后又可以分泌多种炎症因子和趋化因子继续促进天然免疫反应的发生,形成恶性循环(图 1)。因此,了解 DE 发生发展时的病理过程有助于为 DE 的治疗提供新靶点。

2 获得性免疫

获得性免疫(acquired immunity)是指体内抗原特异性 T/B 淋巴细胞接受抗原刺激后,自身活化、增殖、分化为效应细胞,产生一系列生物学效应的全过程(图 2)。根据参与免疫应答细胞种类及其机制的不同,可将获得性免疫反应分为 B 细胞介导的体液免疫应答和 T 细胞介导的细胞免疫应答两种类型^[14]。T 细胞是不均一的细胞群体,根据其表面标志及功能特点,可分为不同的 T 细胞类别及其亚群。在本篇综述中,我们根据 T 细胞抗原受体(TCR)分

类将 T 细胞分为 TCR $\alpha\beta$ T 细胞和 TCR $\gamma\delta$ T 细胞,并分别介绍这两类 T 细胞介导的免疫反应在 DE 病理中的作用。

2.1 TCR $\alpha\beta$ T 细胞

细胞免疫是人体免疫系统的重要组成部分,在清除癌变组织和病原体入侵中发挥重要作用。在既往临床和基础研究中观察到 DE 患者和小鼠结膜中有 T 细胞的浸润,提示 T 细胞参与了干眼的病理过程^[15],但具体的 T 细胞亚群特征及功能有待阐明。近期一项研究特异性地分离了 DE 小鼠的结膜,并通过高通量 TCR 测序来揭示 DE 发生时的 TCR 序列。与对照组小鼠相比,干眼小鼠结膜 $\alpha\beta$ T 细胞受体($\alpha\beta$ TCR)的 α 链和 β 链克隆型明显增加。TCR α 链和 β 链的互补决定区 3 区(CDR3)氨基酸长度较健康对照组显著增多^[16]。 $\alpha\beta$ T 细胞亚群占 T 细胞群体的 65%-70%,其表面的 TCRs 由 α 链和 β 链两条糖蛋白链组成,具有主要组织相容性复合物(MHC)介导的特异性识别抗原细胞毒功能^[17]。该研究进一步证实了 DE 是一种主要由 T 细胞介导的自身免疫性疾病, $\alpha\beta$ T 细胞亚群参与了 DE 的发展并为 DE 的治疗提供了新靶点。

目前关于 DE 获得性免疫应答的研究主要集中在 CD4⁺T 细胞。T 细胞在眼表浸润的场所主要为结膜。CD4⁺T 细胞可以通过淋巴细胞功能相关抗原 1(LFA-1)黏附在眼表组织中并促进 DE 炎症发生现已成为 DE 的治疗靶点^[18]。一项来自新加坡的临床研究对健康个体和 DE 患者结膜样本中的 T 细胞进行了分析,研究者通过收集结膜印记细胞学样本对来自健康供体的 T 细胞进行分析发现 CD8⁺T 细胞对 CD4⁺T 细胞具有明显的优势^[19]。此外,研究还发现健康人的结膜中含 CD8⁺/CD69⁺/CD103⁺/CCR7⁺T 淋巴细胞。利用一系列 T 细胞特异性的表面标记物,研究者进一步分析了 52 例 DE 患者眼表存在的不同 T 细胞亚群。根据特异性标记物,可以将这些 DE 患者分为两种类型:第一类 DE 患者有较高的眼红发生率,结膜中 CD8⁺T 细胞的数量明显升高;第二类 DE 患者的泪膜不稳定性增加,结膜中 CD4⁺T 细胞的比例更高,研究结果表明大部分患者属于第二类。因此,与健康眼部组织样本中的 T 细胞相比,DE 发生时 T 细胞群的再分配导致了其发病机制的复杂性^[19]。近期的一项基础研究评估了 CD4⁺T 细胞在苯扎氯铵(BAC)诱导的 C57BL/6 小鼠眼表损伤中的致病作用。研究结果表明,与正常组相比,通过 BAC 诱导可以引起 CD4⁺CD69⁺,CD4⁺IFN- γ ⁺和 CD4⁺IL-17⁺细胞数量增加,并且伴有 IFN- γ 、IL-17、Th1、Th17 以及转录因子 T-bet 和 ROR γ t 的增加。此外,BAC 还可以引起眼表损伤,包括角膜屏障功能受损,结膜杯状细胞丢失和泪液生成减少。从 BAC 诱导的小鼠体内特异性地分离出 CD4⁺T 细胞并过继转接到裸鼠体内,可导致与直接局部 BAC 处理相似的眼表表现,具体包括了 CD4⁺T 细胞、IFN- γ 、IL-17 的增加以及眼表损伤^[20]。干燥综合征相关 DE(ssDE)发生时伴有泪腺、结膜和睑板腺上皮细胞的自身免疫性炎症反应,并且产生的 CD8⁺T 细胞可以通过穿孔素-颗粒酶途径破坏角膜上皮^[21]。由此可见,深入研究 CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞在 DE 发生发展中的具体作用,对于 DE 免疫炎症方面的治疗具有重要指导意义。

辅助性 T 细胞 17(T helper cell 17,Th17)是一种能够分泌白介素 17(interleukin17,IL-17)的 T 细胞亚群,在自

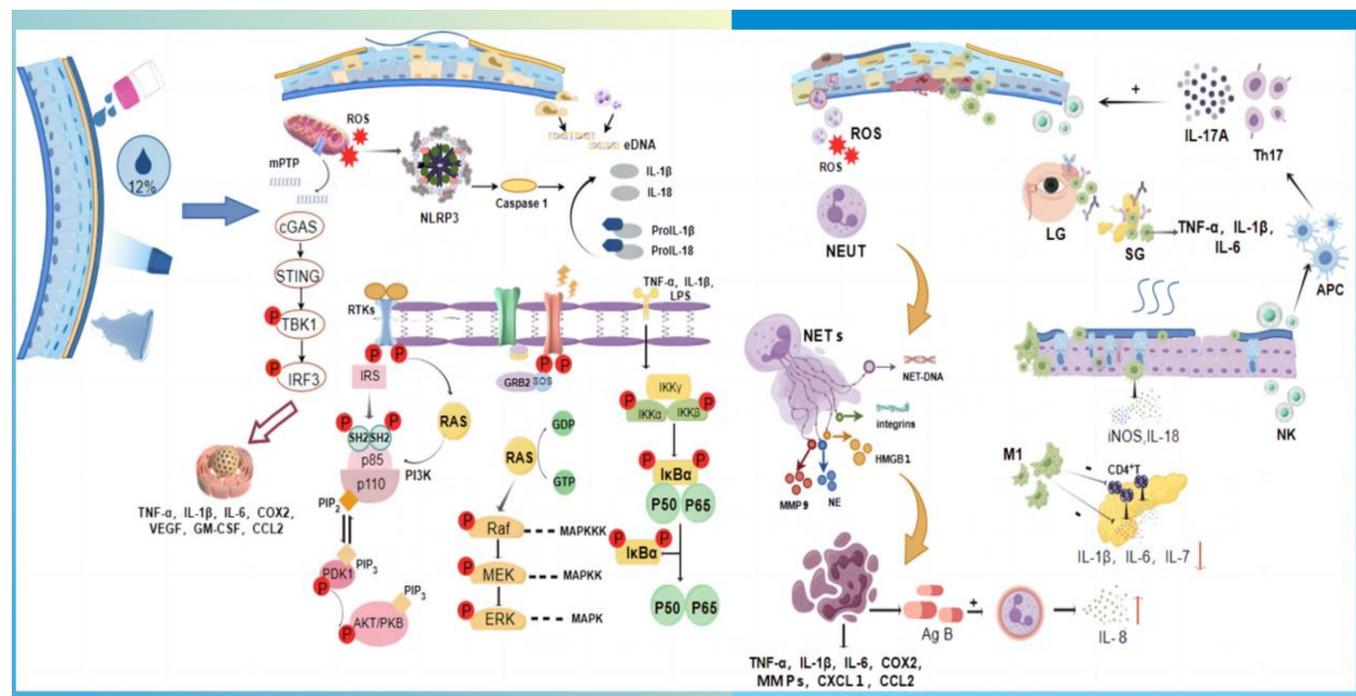


图1 天然免疫在DE病理发展中的作用(本图由Figdraw绘制)。

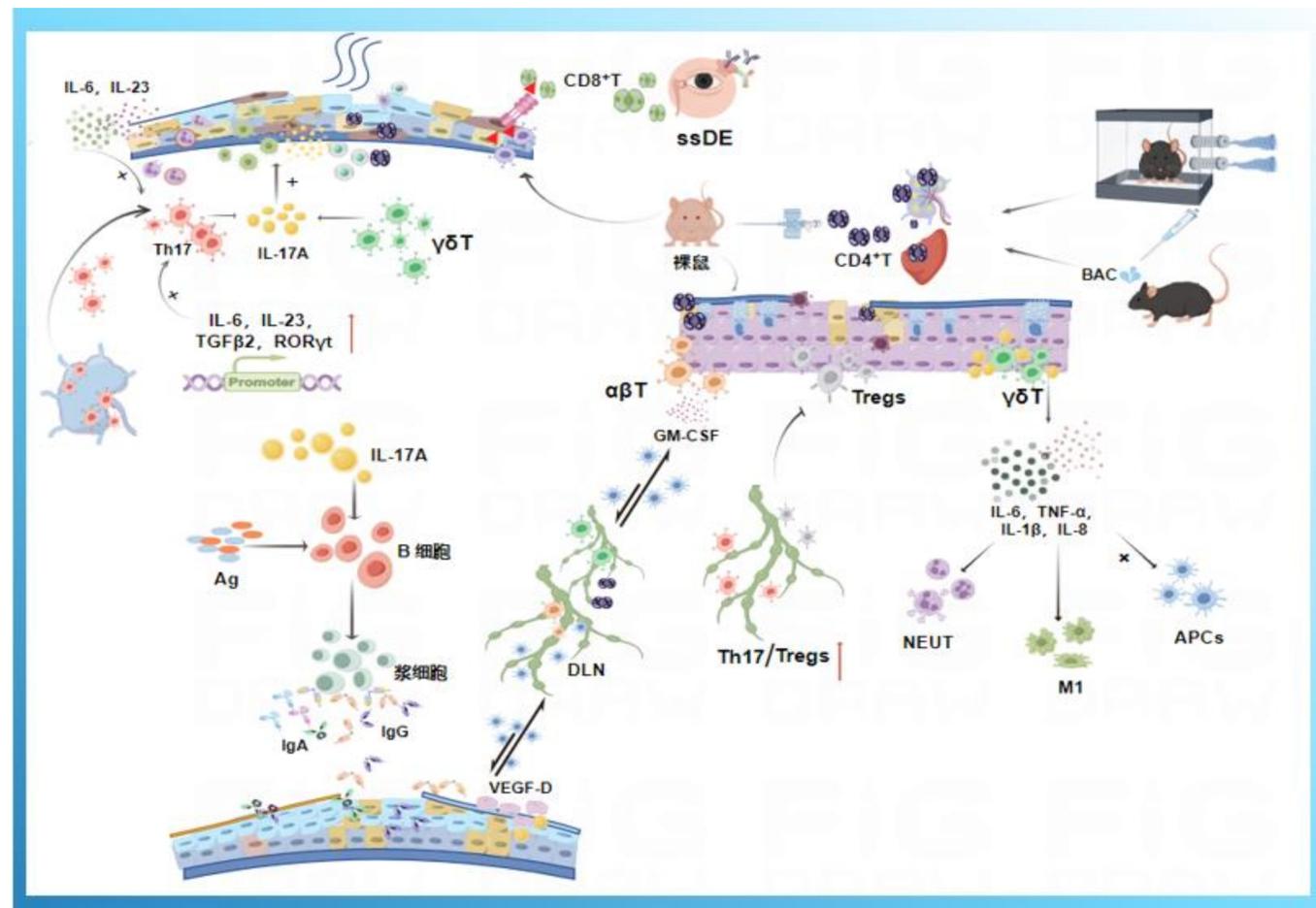


图2 获得性免疫在DE病理发展中的作用(本图由Figdraw绘制)。

身免疫性疾病和机体防御反应中具有重要的意义。Th17细胞在淋巴组织中分化扩增后迁移到眼表并释放炎症细胞因子发挥致病作用,引起角膜和结膜上皮细胞凋亡,睑板腺基底腺泡细胞增殖和脂质生成异常,以及神经退行性改变^[22]。随着急性期的消退,记忆性Th17细胞持续产生的IL-17可维持DE发生时眼表慢性炎症反应,局部阻断

IL-17可显著缓解DE症状^[23]。Th17细胞除了可以直接引起眼表组织损伤外,还可以通过放大炎症反应介导DE病理过程导致恶性循环,IL-17可以有效地诱导内皮细胞和上皮细胞分泌IL-6、TNF-α、IL-1β和IL-8,引起眼表炎症级联反应,进一步招募中性粒细胞和巨噬细胞并激活抗原呈递细胞(antigenpresenting cells, APCs)^[24]。在由过

敏性疾病导致的睑板腺功能障碍的小鼠模型中发现 Th17 细胞介导的中性粒细胞向结膜聚集,在导致睑板腺阻塞中起核心作用,阻断 Th17 细胞免疫反应可以显著减少睑板腺阻塞的发生^[25]。同时 APCs 和 CD4⁺T 细胞通过免疫突触在淋巴结中相互作用,产生大量促炎细胞因子,刺激 CD4⁺T 细胞分化为不同类型的 T 细胞亚群。Th17 产生的粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)主要通过促进眼表 APCs 的成熟和迁移促进 DE 眼表炎症反应,有研究表明 DE 发生时泪液中 GM-CSF 水平升高^[26]。此外,免疫系统也会随着年龄的增长而发生着各种变化,导致全身各个系统慢性低水平炎症状态和自身免疫的风险增加^[27]。由于 DE 在中老年患者中更为普遍和严重。因此可以推测 Th17 细胞免疫反应的发生和衰老之间具有密切的联系。同时有研究发现随着年龄的增长,Th17 细胞免疫反应增强^[28]。Th17 细胞一方面从淋巴组织迁移到眼表发挥致病作用,另一方面通过参与角膜淋巴管生成促进 APCs 从眼表运输到引流淋巴组织激活免疫反应,同时还可以促进生发中心的形成,诱导 B 细胞增殖,因此具有高度致病性。

调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg 细胞)作为眼表微环境的重要组成部分,可以通过多种机制抑制免疫炎症反应的形成。Treg 细胞在诱导机体免疫耐受,调节机体免疫平衡方面起着重要作用。Treg 细胞免疫防御功能受损或数量减少会破坏眼表免疫稳态进而引起多种眼表疾病。近年来,越来越多的研究证据表明,Treg 细胞相关免疫疗法在 DE 治疗中具有潜力。有研究发现,增加泪腺中趋化因子 CCL22 的局部释放来诱导内源性 Treg 细胞聚集可以有效减少淋巴组织中 CD4⁺T 细胞的浸润,减少角膜上皮荧光素钠染色,增加泪液分泌和结膜杯状细胞数量。局部增加功能正常的 Treg 细胞数量改善免疫失衡可以有效减轻实验性动物干眼模型中免疫炎症反应的发生,从而缓解 DE 相关眼表症状^[29]。此外,静脉注射色素上皮衍生因子(PEDF)和间充质干细胞及其外泌体疗法可以抑制 Th17 细胞并促进 Treg 细胞增殖,增强免疫抑制功能,减轻 DE 严重程度^[30]。由此可见,Treg 细胞参与了获得性免疫反应,并在 DE 病理进展中发挥重要作用。

2.2 TCR $\gamma\delta$ T 细胞 $\gamma\delta$ T 细胞是 T 细胞的一个亚群,占外周血液 T 细胞总数的 5% 以下,主要分布在皮肤、小肠、食管、肺、生殖器及皮下组织,是皮肤表皮内淋巴细胞和黏膜组织上皮内淋巴细胞的主要成分之一^[31-33]。 $\gamma\delta$ T 细胞虽然具有 T 细胞表面受体,但在功能上主要参与天然免疫反应,可以不受 MHC 限制而识别多肽抗原和磷酸盐抗原^[34]。研究表明, $\gamma\delta$ T 细胞是病毒感染早期受累器官中的重要细胞因素,在中枢神经系统(脑膜炎)和肠道(结膜炎)等自身免疫性疾病的炎症中扮演重要角色^[35]。 $\gamma\delta$ T 细胞作为重要的效应性 T 细胞,目前对其生物学意义的认识尚处于起始阶段。既往研究表明:Th17 细胞在 IL-17A 介导的干眼免疫发病机制中发挥主要作用。陈蔚教授团队近期研究发现,正常小鼠结膜中分泌 IL-17A 的细胞分群中,高达近 60% 的细胞是 $\gamma\delta$ T 细胞;同时结膜中 $\gamma\delta$ T 细胞比例与干眼的严重程度呈正相关;消除 $\gamma\delta$ T 细胞后,干眼小鼠眼表症状减轻^[36]。该研究评估了人类和实验性小鼠 DE 中 $\gamma\delta$ T 细胞介导的炎症反应,并强调了靶向 IL-17

和 $\gamma\delta$ T 细胞在 DE 治疗中的潜在协同作用。

2.3 B 淋巴细胞 B 淋巴细胞简称 B 细胞,是由骨髓中的造血干细胞分化发育而来。B 细胞在抗原刺激下可分化为浆细胞,在免疫监控和应对病原体入侵中扮演着核心角色^[37]。为了维持眼表稳态,位于眼表的浆细胞可以不断地释放分泌性 IgA,成为黏膜保护中最重要的体液成分之一。同时 IgA 还可以限制眼部微生物群侵入到深层组织。B 细胞已被用于研究自身免疫性来源的眼部疾病,包括干燥综合征^[38]和葡萄膜炎^[39]。使用抗 CD20 抗体耗竭 B 细胞已被用于眼部疾病的治疗,这表明 B 细胞参与了自身免疫性疾病的发生与发展,但在 DE 免疫调节机制中的具体作用目前还没有明确的共识。

3 小结与展望

眼部组织中包含了大量的免疫细胞,分布在眼表的免疫细胞维持了微环境的稳态,从而避免了不必要的组织损伤。近期有研究探讨了免疫炎症反应在 DE 中的作用,并重点讨论了 DE、炎症和睑板腺功能障碍之间的恶性循环关系^[40]。另外有针对 DE 发生的早期阶段进行的研究,发现神经肽在 DE 炎症中发挥着关键作用,通过抑制神经肽可能防止 DE 的恶化和进展^[41]。上述研究对于 DE 的发病机制提出了新见解,但均没有对 DE 发生发展的全过程进行详细的描述。在本篇综述,我们描述了 DE 发生时眼表免疫反应的激活过程:当眼表的微环境稳态被破坏时,按照发生免疫炎症反应的时间顺序,角膜上皮细胞首先启动天然免疫反应,随后激活中性粒细胞、巨噬细胞等免疫细胞参与眼表损伤。当刺激因素持续存在或再次发生时,便开始启动获得性免疫引起 T 细胞和 B 细胞的聚集以及大量炎症因子的产生最终导致 DE。在 DE 诊疗中,区分 DE 所处的免疫反应阶段对于 DE 的用药方案具有指导意义。对于轻度 DE 患者,主要采用物理治疗改善环境条件以减少天然免疫反应的发生,如减少屏幕使用时间、停止使用高气流风扇以及滴加人工泪液等。中度至重度 DE 患者则需要进行抗炎和免疫抑制等多靶点联合治疗减轻获得性免疫反应引起的眼表损伤。此外,免疫反应在 DE 病理进展的分子基础、标记物发掘、诊断试剂盒开发及相应阶段的治疗药物靶点研究是未来具有前景的研究方向。

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:治疗(2020年). 中华眼科杂志, 2020, 56(12):907-913.
- [2] 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, 56(6):418-422.
- [3] 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.
- [4] Eshac Y, Redfern RL, Aakalu VK. The role of endogenous antimicrobial peptides in modulating innate immunity of the ocular surface in dry eye diseases. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2):721.
- [5] Stapleton F, Alves M, Bunya VY, et al. TFOS DEWS II epidemiology report. *Ocul Surf*, 2017, 15(3):334-365.
- [6] Motwani M, Pesiridis S, Fitzgerald KA. DNA sensing by the cGAS-

STING pathway in health and disease. *Nat Rev Genet*, 2019,20(11):657-674.

[7] Wang SY, Wang L, Qin X, et al. ALDH2 contributes to melatonin-induced protection against APP/PS1 mutation - prompted cardiac anomalies through cGAS - STING - TBK1 - mediated regulation of mitophagy. *Signal Transduct Target Ther*, 2020,5(1):119.

[8] Couillin I, Riteau N. STING signaling and sterile inflammation. *Front Immunol*, 2021,12:753789.

[9] Zhang XW, Bai XC, Chen ZJ. Structures and mechanisms in the cGAS-STING innate immunity pathway. *Immunity*, 2020,53(1):43-53.

[10] Ouyang WJ, Wang SB, Yan D, et al. The cGAS-STING pathway-dependent sensing of mitochondrial DNA mediates ocular surface inflammation. *Signal Transduct Target Ther*, 2023,8(1):371.

[11] Chen KQ, Li YQ, Zhang XH, et al. The role of the PI3K/AKT signalling pathway in the corneal epithelium; recent updates. *Cell Death Dis*, 2022,13(5):513.

[12] Chi W, Hua X, Chen X, et al. Mitochondrial DNA oxidation induces imbalanced activity of NLRP3/NLRP6 inflammasomes by activation of caspase-8 and BRCC36 in dry eye. *J Autoimmun*, 2017,80:65-76.

[13] Roda M, Corazza I, Bacchi Reggiani ML, et al. Dry eye disease and tear cytokine levels - a meta - analysis. *Int J Mol Sci*, 2020,21(9):3111.

[14] Sun LZ, Wang XW, Saredy J, et al. Innate-adaptive immunity interplay and redox regulation in immune response. *Redox Biol*, 2020,37:101759.

[15] Alam J, Yazdanpanah G, Ratnapriya R, et al. Single - cell transcriptional profiling of murine conjunctival immune cells reveals distinct populations expressing homeostatic and regulatory genes. *Mucosal Immunol*, 2022,15(4):620-628.

[16] Bao XR, Zhong YL, Yang CY, et al. T-cell repertoire analysis in the conjunctiva of murine dry eye model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2023,64(3):14.

[17] Cosway EJ, James KD, Lucas B, et al. The thymus medulla and its control of $\alpha\beta$ T cell development. *Semin Immunopathol*, 2021,43(1):15-27.

[18] Perez VL, Pflugfelder SC, Zhang S, et al. Lifitegrast, a novel integrin antagonist for treatment of dry eye disease. *Ocul Surf*, 2016,14(2):207-215.

[19] Bose T, Lee R, Hou AH, et al. Tissue resident memory T cells in the human conjunctiva and immune signatures in human dry eye disease. *Sci Rep*, 2017,7:45312.

[20] Ouyang WJ, Wu Y, Lin X, et al. Role of CD4⁺ T helper cells in the development of BAC - induced dry eye syndrome in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2021,62(1):25.

[21] Chen YH, Dana R. Autoimmunity in dry eye disease - An updated review of evidence on effector and memory Th17 cells in disease pathogenicity. *Autoimmun Rev*, 2021,20(11):102933.

[22] Patel S, Hwang J, Mehra D, et al. Corneal nerve abnormalities in ocular and systemic diseases. *Exp Eye Res*, 2021,202:108284.

[23] Alam J, de Paiva CS, Pflugfelder SC. Immune - Goblet cell

interaction in the conjunctiva. *Ocul Surf*, 2020,18(2):326-334.

[24] Dong C. Cytokine regulation and function in T cells. *Annu Rev Immunol*, 2021,39:51-76.

[25] Reyes NJ, Yu C, Mathew R, et al. Neutrophils cause obstruction of eyelid sebaceous glands in inflammatory eye disease in mice. *Sci Transl Med*, 2018,10(451):eaas9164.

[26] Dohlman TH, Ding JL, Dana R, et al. T cell-derived granulocyte-macrophage colony - stimulating factor contributes to dry eye disease pathogenesis by promoting CD11b + myeloid cell maturation and migration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017,58(2):1330-1336.

[27] Dana R, Bradley JL, Guerin A, et al. Estimated prevalence and incidence of dry eye disease based on coding analysis of a large, all-age United States health care system. *Am J Ophthalmol*, 2019,202:47-54.

[28] Sadighi Akha AA. Aging and the immune system; an overview. *J Immunol Methods*, 2018,463:21-26.

[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] Yao GH, Qi JJ, Liang J, et al. Mesenchymal stem cell transplantation alleviates experimental Sjögren's syndrome through IFN- β /IL-27 signaling axis. *Theranostics*, 2019,9(26):8253-8265.

[31] Cong LH, Li T, Wang H, et al. IL-17A - producing T cells exacerbate fine particulate matter-induced lung inflammation and fibrosis by inhibiting PI3K/Akt/mTOR-mediated autophagy. *J Cell Mol Med*, 2020,24(15):8532-8544.

[32] Deng JC, Yin HN. Gamma delta ($\gamma\delta$) T cells in cancer immunotherapy; where it comes from, where it will go? *Eur J Pharmacol*, 2022,919:174803.

[33] Mann AO, Hanna BS, Muñoz - Rojas AR, et al. IL - 17A - producing $\gamma\delta$ T cells promote muscle regeneration in a microbiota - dependent manner. *J Exp Med*, 2022,219(5):e20211504.

[34] Edwards SC, Sutton CE, Ladell K, et al. A population of proinflammatory T cells coexpresses $\alpha\beta$ and $\gamma\delta$ T cell receptors in mice and humans. *J Exp Med*, 2020,217(5):e20190834.

[35] Yan KP, Yang J, Qian Q, et al. Pathogenic role of an IL-23/ $\gamma\delta$ T17/neutrophil axis in coxsackievirus B3 - induced pancreatitis. *J Immunol*, 2019,203(12):3301-3312.

[36] Li L, Li YX, Zhu XH, et al. Conjunctiva resident $\gamma\delta$ T cells expressed high level of IL-17A and promoted the severity of dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2022,63(12):13.

[37] Meng X, Min Q, Wang JY. B cell lymphoma. Wang JY. *B Cells in Immunity and Tolerance*. Singapore: Springer, 2020:161-181.

[38] Nocturne G, Mariette X. B cells in the pathogenesis of primary Sjögren syndrome. *Nat Rev Rheumatol*, 2018,14(3):133-145.

[39] Smith JR, Stempel AJ, Bharadwaj A, et al. Involvement of B cells in non-infectious uveitis. *Clin Transl Immunology*, 2016,5(2):e63.

[40] Rao SK, Mohan RS, Gokhale N, et al. Inflammation and dry eye disease-where are we? *Int J Ophthalmol*, 2022,15(5):820-827.

[41] 王烽, 邵毅, 梁栋. 神经肽在干眼发病机制中的作用研究进展. *国际眼科杂志*, 2022,22(10):1642-1646.