

炎症免疫相关信号通路在干眼发病机制中的研究进展

蔡丽萍, 张宏

作者单位: (830011) 中国新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市, 新疆医科大学第一附属医院眼科

作者简介: 蔡丽萍, 新疆医科大学在读硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 眼表疾病、晶状体病。

通讯作者: 张宏, 硕士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼表疾病、白内障。nature2735@163.com

收稿日期: 2016-01-27 修回日期: 2016-05-04

Research progress on inflammatory immunity related signaling pathway for the pathogenesis of dry eye

Li-Ping Cai, Hong Zhang

Department of Ophthalmology, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Correspondence to: Hong Zhang. Department of Ophthalmology, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. nature2735@163.com

Received: 2016-01-27 Accepted: 2016-05-04

Abstract

• Dry eye (DE) is a multifactorial disease of tear film and ocular surface. Inflammation in the ocular surface plays a main role in the pathogenesis of DE. Accordingly, inflammation and therapies that inhibit immune response may become topic for DE in recent years. Unfortunately, there are few studies about signaling pathway that has changed in ocular surface of DE. It is novel and there are few researches on how inflammation active signaling pathway and how it was regulated by signaling pathway on DE. This paper presents a review about inflammation active signaling pathway and its regulation on signaling pathway of DE.

• **KEYWORDS:** dry eye; inflammation; signaling pathway; progress

Citation: Cai LP, Zhang H. Research progress on inflammatory immunity related signaling pathway for the pathogenesis of dry eye. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2016;16(6):1084-1088

摘要

干眼是泪液和眼表的一种多因素疾病, 其中炎症是干眼发

病机制中最关键的因素, 因此干眼的炎症机制及抗炎治疗已成为近年研究的热点。但关于干眼患者眼表所发生的信号传导通路改变目前知之甚少, 尤其是炎症因子在干眼中激活相关信号传导通路以及受后者所调控的研究还比较少也比较新。本文主要针对炎症因子在干眼中激活相关信号通路及受相关通路调控的研究进展进行综述。

关键词: 干眼; 炎症因子; 信号传导通路; 进展

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2016.6.20

引用: 蔡丽萍, 张宏. 炎症免疫相关信号通路在干眼发病机制中的研究进展. *国际眼科杂志* 2016;16(6):1084-1088

0 引言

干眼是目前最为常见的眼表疾病。根据2007年国际干眼研讨小组的总结报告, 各个地区干眼的发病率为5.5%~33.7%, 其中亚洲人群发病率高^[1]。我国现有流行病学数据显示, 不同地区的干眼患病率约为21%~33.7%, 在西藏等高海拔地区, 患病率约为50%, 老龄人和女性患病率偏高^[2-4]。近年来, 随着空调、电脑、智能手机的普及, 使用各种终端显示器人数的增加和接触时间的不断延长, 出现了办公室眼病综合征、视频终端综合征, 这已成为引起各年龄层干眼的重要诱因之一, 近期有学者针对视频终端工作的职业人群、丙肝患者、以及不同年龄阶段的学生人群进行了干眼流行病学调查, 患病率为23.7%~49.5%^[5-9]。与过去相比, 干眼的患病人群呈现出年轻化、低龄化的特点。2014年在英国, 用于人工泪液、眼部润滑剂的花费超出其基本国民健康保险的2.700万英镑, 给患者及整个社会造成了巨大的经济负担^[10-11]。2013年《干眼临床诊疗专家共识》的发表^[12], 规范了我国干眼临床诊疗工作, 使得医务人员的诊断水平不断提高, 以及人们自我健康意识的提高都将使干眼患者人群数进一步增加。

在2007年国际干眼专题研究会对于干眼提出的最新定义中, 强调了炎症的作用^[1]。慢性炎症通过刺激眼表细胞, 激活局部的免疫反应, 引起泪膜稳定性下降, 增加泪液渗透压, 这是各种不同类型干眼的共有机制^[13-16]。并且眼表炎症反应的程度与干眼患者症状的严重程度呈正相关^[17]。近期有学说提出: 干眼是眼表保护性免疫调节机制与炎症机制失衡所引起的眼局部自身免疫性疾病^[18]。近些年炎症相关的免疫机制及相应的抗炎治疗, 成为干眼研究中的热点, 近期大量的研究均证实, 抗炎是干眼治疗的关键环节^[19-22], 目前抗炎治疗在我国已被纳入了干眼治疗规范^[23-25]。

干眼与炎症关系分子水平上的研究主要集中在细胞因子、趋化因子和信号转导通路上。在发病机制方面,近年来关于泪腺、泪液以及眼表炎症细胞和炎症介质等免疫因素的研究相对较多。而关于干眼中信号传导通道的研究还比较少也比较新,尤其是炎症免疫与其相关信号传导通路在干眼发病机制中的研究鲜有。本文主要针对炎症因子在干眼病中激活相关信号通道及受相关通道调控的研究进行综述。

1 干眼中与炎症因子相关的信号传导通路

目前关于干眼患者眼表结构中所发生的信号传导通路改变的研究较少。通过对动物模型以及眼表上皮细胞的体内、外研究,目前人们主要发现了丝裂原活化蛋白激酶通路(mitogen-activated protein kinases, MAPKs)、(nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B)通路、Wnt通路、(Toll-like receptor, TLR)信号通路。

1.1 丝裂原活化蛋白激酶通路 丝裂原活化蛋白激酶通路(mitogen-activated protein kinases, MAPKs)是机体对应激、炎症刺激的最主要的信号传导通路,是哺乳动物细胞内重要的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,存在于大多数细胞内,在细胞增殖、分化、转分化及凋亡等过程中具有至关重要的作用。目前,哺乳动物细胞已确定的MAPK信号传导通路有4条,包括:细胞外调节蛋白激酶(extracellular-regulated kinases, ERK)、c-Jun氨基末端激酶(jun-nterminal-kinases, JNK)、p38MAPK和ERK5/大丝裂素活化蛋白激酶1(big MAP kinase, BMK1)。在干眼等眼表疾病中,前三种信号通路对介导和调控炎症因子起着一定的作用^[26]。p38MAPK通路可被多种细胞应激和炎症因子激活。在多数情况下,p38MAPK被认为主要在促炎途径和促凋亡途径中行使功能。研究表明,在干眼动物模型中,发现早期眼表上皮内即出现ERK、JNK以及p38MAPK通路的活化,并出现了炎症介质IL-1 β 、TNF- α 以及MMP-9的浓度增高^[27]。

1.2 细胞凋亡 细胞凋亡是为维持内环境稳定,由基因控制的主动性、程序化细胞死亡,不引起炎症反应。干眼时泪腺腺泡、结膜上皮、角膜上皮及角膜内皮细胞的凋亡异常增加^[28-29],造成了眼部组织的损伤和破坏,而局部组织中的淋巴细胞的凋亡被抑制,使淋巴细胞存活时间的延长促进了炎症激活状态。炎症和凋亡共同作用于干眼的发病过程。干眼患者眼表和泪液中的促凋亡因子(Fas、FasL、APO2.7等)和致炎因子(如IL-1、TNF- α)的表达增加均可激活凋亡通路,结膜上皮细胞的多种免疫激活标志物(如HLA-DR)与Fas、FasL及APO2.7的表达显著相关。凋亡率还取决于凋亡抑制因子bcl-2和凋亡诱导因子Bax之间的平衡以及Fas和FasL的相互作用。尽管浸润淋巴细胞表达凋亡诱导因子Fas,但其凋亡率仍下降,可能与bcl-2在淋巴细胞的表达有关,淋巴细胞的凋亡减少使bcl-2的作用时间延长,进一步抑制凋亡率,从而导致淋巴细胞持续释放致炎因子和自身抗体。

1.3 TLR信号通路 Toll样受体 TLR信号通路Toll样受体(toll-like receptor, TLRs)是一类广泛存在于哺乳动物

细胞内的模式识别受体,与配体结合后可开启信号传递途径。Toll样受体是连接先天性免疫与获得性免疫的桥梁。当外界病原微生物入侵机体组织后,Toll样受体可识别并结合,导致下游信号事件和转录因子的协调性激活,从而导致抗微生物分子、化学趋化因子、细胞因子和共刺激分子的表达。因此TLR是机体免疫系统识别、感知细菌、病毒等病原体入侵的重要分子,通过MyD88依赖途径与MyD88非依赖途径,调控炎症细胞因子的表达。近年关于眼部Toll样受体的研究显示,人眼许多组织多能表达Toll样受体。Barabino等^[14]发现在干眼中激活TLR信号通路,可以促进诱导自身免疫。

1.4 Wnt信号传导通路 Wnt信号传导通路是一条广泛存在于多细胞生物体内且具有高度进化保守性的通路,影响细胞增殖、分化、凋亡、迁移,与胚胎发育、炎症、多种组织中肿瘤的形成和发生以及干细胞功能的改变密切相关^[30]。经典的Wnt信号转导通路认为Wnt蛋白和FRZ和/或LRP受体结合后可使细胞内原有的降解复合结构(destruction complex,由GSK-3 β 、Axin、APC等蛋白组成)发生解体,进而阻断胞内 β -连锁蛋白(β -catenin)的磷酸化及降解,使总 β -连锁蛋白积累、增加并进入细胞核,与核内转录因子TCF/LEF家族成员结合,最终激活、调节靶基因的表达。故 β -catenin/TCF的入核及细胞内表达水平的增高是Wnt通路激活的关键指标^[31],而细胞浆内的 β -catenin堆积被认为是鳞状上皮化生的早期表现之一。

1.5 NF- κ B通路 NF- κ B通路(nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B)存在于多种类型的细胞中,能和许多基因启动子区域的固定核苷酸序列结合,启动基因转录,在机体免疫应答、炎症、应激反应及细胞的生长调控等方面发挥重要作用^[32]。NF- κ B在角膜和结膜的发育过程中起着重要作用。近年来,有大量关于NF- κ B通路在眼表疾病的研究,如:眼化学伤、紫外线辐射损伤、微生物感染、过敏性眼病、干眼、翼状胬肉和角膜移植排斥^[33],在这些眼部疾病中,NF- κ B都不同程度地激活,调节病变过程中有关蛋白质的基因表达。有研究报道,高渗泪液可以激活角膜和淋巴上皮细胞中NF- κ B通路^[34],使干眼患者眼表高表达各种炎症因子,而NF- κ B能调节多种参与炎症反应的细胞因子、黏附分子和蛋白酶类的基因转录过程,与炎症的发生密切相关^[35]。NF- κ B通路除广泛调控着机体炎症和免疫反应中许多基因的表达之外,还影响细胞的无限增殖和抗凋亡,但NF- κ B的活化为一网络系统,包括上游和下游基因共同参与,涉及凋亡与抗凋亡基因的相互作用及其平衡。NF- κ B对重要的细胞凋亡分子Capase-8有直接的阻断作用,在细胞凋亡的启动阶段就阻断死亡信号的转导。

2 信号传导通路之间的关联

细胞的增殖和分化等生理及病理是个复杂的过程,需要整个信号传导通路网络共同参与,达到动态平衡,信号传导通路之间的“交叉对话”也一直是生命科学研究的热点和难点。有文献报道了Wnt与p38MAPK信号传导通路之间的交叉对话:在间质细胞,Wnt3a可以激活

p38MAPK 信号传导通路,而且这种作用不被 Wnt 抑制剂所阻断,而 p38 抑制剂也不阻断 Wnt3a 所引起的细胞增殖。经典 Wnt 信号通路的活化可上调包括 NF- κ B 在内的一系列炎症因子的表达。TLR 经活化后可激活 NF- κ B 和 MAPK 级联反应通路,诱导宿主细胞表达炎性因子。可见,细胞信号转导并不都是线性化的,即不都单纯是由某一条信号通路级联传递完成的,而存在几条信号传导通路之间的相互作用与调节。同时,单独一个信号通路也不足以决定特定细胞的命运。信号网络中一个信号通路通过影响其它信号通路各成分或调节成分的表达水平或活性,从而促成某一类型细胞的增殖或分化。这些不同的结果可能是由于不同的作用因子、靶基因,几条信号通路的相对强弱,及几条信号通路激活的相对时空性等综合作用所致^[25]。

3 干眼中炎症因子激活相关信号传导通路

3.1 炎症因子激活 MAPK 通路

在干眼中炎症因子是激活 MAPK 信号通路的途径之一。体内和体外高渗盐液诱导研究结果均显示,IL-1 β 、TNF- α 以及 MMP-9 水平和 MAPK 信号通路具有一定的相关性。且有研究表明,MMP-9、IL-1、IFN- γ 及泪液高渗透压、氧化刺激等因素均可以活化 MAPK 信号通道,介导 IL-1 β 等细胞因子的产生,加速角膜、结膜细胞凋亡及炎症反应,诱导干眼发病^[36]。干眼中,IL-1、TNF- α 以及高渗透压等途径皆可单独或者联合激活 MMP-9,并表现为一种正反馈作用,产生扩大的级联效应,最终激活 MAPK 信号通路并在一定条件下受后者调控。其中,IL-1 是一种重要的炎症介质,与之受体结合后有众多信号转导通路介导的生物效应发生,可以激活包括 JNK、ERK 和 p38MAPK 在内的全部 MAPK 信号通路。Chen 等^[37]发现干眼小鼠眼表组织中 IL-1 表达升高,抗 IL-1 受体抗体减少,他们认为 IL-1 通过与 IL-1R 结合后,可活化 MAPK 信号通道,介导其他炎症细胞因子释放,促进角膜上皮细胞鳞状化生。IL-1 其主要有两种前体形式(IL- α 和 IL- β),IL-1 β 与之受体结合后有众多信号转导通路介导的生物效应发生,如 MAPK 通路、蛋白激酶 C(PKC)通路、PDK 通路等。其中,p38MAPK 通路是 IL-1 β 发挥生物活性的下游通路,Ma 等^[38]的实验显示,在 SS 小鼠泪腺高表达的 IL-1 β 能够通过激活 p38MAPK 通路,减少乙酰胆碱和去甲肾上腺素等神经递质的释放,从而阻碍神经调控的泪液分泌,造成泪液分泌缺乏。而在用 SS 小鼠泪腺注射 p38MAPK 通路抑制剂 SB203580 后,小鼠的干眼症状得到缓解。在体外模型中,阻断炎症相关的 p38 通路能有效抑制鳞状上皮化生。这些研究提示干扰炎症反应可能是预防甚至逆转鳞状上皮化生的重要手段,这为我们从信号转导通路入手,探索信号转导蛋白抑制剂治疗干眼提供了新的思路。

3.2 炎症因子激活细胞凋亡通路

眼表的炎症环境可以激活凋亡途径,引起角膜上皮的凋亡^[39],炎症和凋亡共同作用于干眼病的发病过程。

3.2.1 干眼患者眼表上皮细胞的凋亡可能激活了某些凋亡通路

包括 Fas(Apo-1/CD95)、FasL(FasL/CD95L)、

Bax、caspases、穿孔素和颗粒酶 B 等通路,也可能是凋亡诱导因子(Fas、Bax)和凋亡抑制因子(Bcl-2、Bcl-x)表达的失衡。处于炎症的泪腺上皮细胞能够表达细胞因子(IL-1、TNF- α)、原癌基因(c-myc)、自体抗原(Ro、La、 α -胞衬蛋白)和协同刺激分子(B71、B72),这些物质可能在细胞凋亡中起着重要的作用。

3.2.2 眼表和泪液中的致炎因子的表达增加均可激活凋亡通道

结膜上皮细胞的多种免疫激活标志物(如 HLA-DR)与 Fas、Fas-L 及 APO2.7 的表达显著相关。Zhang 等^[40-41]通过小鼠干眼模型实验,提出在干眼中 IFN- γ 可以通过激活凋亡通道加剧结膜杯状细胞的凋亡。

4 相关信号传导通路在干眼中对炎症因子的调控

4.1 TLR 信号通路对炎症因子的调控

目前研究显示干眼患者的眼表损害伴着 TLR9 表达的上调,细胞受体蛋白 TLR9 与其特异性配体可能作为调整干眼综合症的组织免疫应答的目标靶点^[42]。TLR4 在正常角膜上皮细胞内有所表达,但在干眼病中其表达显著增加,而 TLR4 抑制能减轻干眼角膜炎症反应程度,目前针对 TLR4 的抗体已在体外证明有效^[43]。除 TLR3 以外,大部分的 TLRs 通过受体蛋白 MyD88 传导信号,在 My D88 依赖途径,TLR 经活化后可激活 NF- κ B、MAPK 级联反应通路,诱导宿主细胞表达炎性因子,如 IL-1、IL-6、IL-8、IL-12、TNF- α 、IFN 和黏附分子等基因的表达,释放前炎性细胞因子,调节 T 细胞表面共刺激分子的表达增加,从而启动先天性免疫应答,增强获得性免疫应答。由于 TLRs 在介导组织免疫应答、诱导多种炎性因子生成、启动获得性免疫应答中发挥重要的作用,因此可以通过调控 TLRs 及其信号系统的表达,从源头上减缓或阻断免疫炎症反应的发生发展,达到减轻甚至治愈疾病的目的^[44]。

4.2 Wnt 信号通路对炎症因子的调控

目前已发现的 Wnt/ β -catenin/TCF/LEF 通路调控的下游基因近百种,其中包括 IL-6、IL-8、TNF 相关蛋白、VEGF、MMPs、环氧化酶 2 等炎症反应的重要因子。近年研究表明,经典 Wnt 信号通路的活化确可上调 VEGF、NF- κ B、信号传导蛋白以及一系列炎症因子的表达^[45],因此,Wnt 信号通路与机体的炎症反应调控密切相关。Wnt 信号传导通路的激活对于干眼眼表鳞状上皮化生的病理学改变具有十分重要的作用。

4.3 NF- κ B 信号通路对炎症因子的调控

现有研究发现,参与干眼炎症反应的相关基因多为 NF- κ B 的靶基因,由 NF- κ B 调控其转录表达,许多免疫炎症因子包括黏附分子、MCP-1 等均含有 NF- κ B 结合位点^[46]。在干眼模型兔角膜、结膜、泪腺组织中发现 NF κ BP65 的表达增加,即代表着 NF- κ B 的活化,活化的 NF- κ B 进入细胞核内,与 NOS2 靶基因启动子的 κ B 序列(GGGACTTTC)结合,诱导转录并促进靶蛋白(如 TNF- α 、IL-1 β 、NOS2、COX-2 等)的合成。一旦 NF- κ B 的活化诱导 NOS2 成功表达,将转录翻译产生大量 NO,而 NO 是重要的细胞间信使分子,可介导多种生物学现象,且持续时间长。在炎症反应中,NO 是通过直接介导细胞毒作用和对金属蛋白高亲和性

启动损伤机制。NF- κ B 的活化是诱导 NOS2 基因表达的关键环节,因此 NF- κ B 活化可能是干眼发生的启动机制之一,而 NF κ BP65、NOS2 参与介导的免疫炎症反应是导致干眼的重要发病机制。

5 展望

干眼的发病机制复杂。目前,炎症被认为是干眼发病的核心,相应抗炎是干眼治疗的关键环节。动物模型和体外研究皆证实,信号通路参与了干眼的发生和发展,其激活水平与炎症因子、MMPS、TGF- α 水平以及泪液渗透压升高等均具有密切的联系。炎症激活后,眼表产生大量的炎症因子和促炎因子,继而激活相关信号传导通路,进一步启动眼表炎症免疫反应,促进更多的炎症因子释放和炎症细胞浸润,形成恶性循环,从阻断信号通路介导的炎症免疫恶性循环的角度为我们治疗干眼提出了新思路。TLR 通路、Wnt 通路、NF- κ B 通路都对炎症因子的表达起着重要的调控作用,因此通过调控这些信号通道,从源头上减缓或阻断免疫炎症反应的发生发展,达到减轻甚至治愈疾病的目的。但在干眼中,炎症因子激活多条信号传导通路,这些信号通路之间的相互作用与调节的机制还不十分清楚,都需大量的研究来证实。相信随着对于干眼炎症因子与其相关信号传导通道机制的进一步研究和动物模型研究的不断深入,干眼复杂发病机制的研究和治疗将取得更大的进展。

参考文献

- 1 The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf* 2007;5(2):75-92
- 2 Jie Y, Xu L, Wu YY, et al. Prevalence of dry eye among adult Chinese in the Beijing Eye Study. *Eye (Lond)* 2009;23(3):688-693
- 3 Guo B, Lu P, Chen X, et al. Prevalence of dry eye disease in Mongolians at high altitude in China; the Henan eye study. *Ophthalmic Epidemiol* 2010;17(4):234-241
- 4 Lu P, Chen X, Liu X, et al. Dry eye syndrome in elderly Tibetans at high altitude: a population-based study in China. *Cornea* 2008;27(5):545-551
- 5 马晓芸,朱剑锋,殷丽红,等.视频终端工作人员干眼流行特征分析. *中华眼视光学与视觉科学杂志* 2014;16(9):527-531
- 6 梁四妥,杨云东,张歆,等.沧州市学龄儿童干眼的流行病学调查. *中国实用眼科杂志* 2013;31(7):933-937
- 7 Zhang Y, Chen H, Wu X. Prevalence and risk factors associated with dry eye syndrome among senior high school students in a county of Shandong Province, China. *Ophthalmic Epidemiol* 2012;19(4):226-230
- 8 Sullivan BD, Evans JE, Dana MR, et al. Impact of androgen deficiency on the lipid profiles in human meibomian gland secretions. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(Pt A):449-458
- 9 Courtin R, Pereira B, Naughton G, et al. Prevalence of dry eye disease in visual display terminal workers: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2016;6(1):75-86
- 10 The management of dry eye. *Drug Ther Bull* 2016;54(1):9-12
- 11 McDonald M, Patel DA, Keith MS, et al. Economic and Humanistic Burden of Dry Eye Disease in Europe, North America, and Asia: A Systematic Literature Review. *Ocul Surf* 2016;14(2):144-167

- 12 中华医学会眼科学分会角膜病学组.干眼临床诊疗专家共识(2013年). *中华眼科杂志* 2013;49(1):73-75
- 13 Stevenson W, Chauhan SK, Dana R. Dry eye disease: an immune-mediated ocular surface disorder. *Arch Ophthalmol* 2012;13(1):90-100
- 14 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
- 15 Alves M, Fonseca EC, Alves MF, et al. Dry eye disease treatment: a systematic review of published trials and a critical appraisal of therapeutic strategies. *Ocul Surf* 2013;11(3):181-192
- 16 Baudouin C, Aragona P, Messmer EM, et al. Role of hyperosmolarity in the pathogenesis and management of dry eye disease: proceedings of the OCEAN group meeting. *Ocul Surf* 2013;11(4):246-258
- 17 高雅,李冰,陈研遐,等.白介素 1 β 在干眼患者眼表的表达. *中华眼视光学与视觉科学杂志* 2014;16(4):228-232
- 18 Yagei A, Gurdal C. The role and treatment of inflammation in dry eye disease. *Int Ophthalmol* 2014;34(6):1291-1301
- 19 Kimura K, Morita Y, Orita T, et al. Protection of human corneal epithelial cells from TNF- α -induced disruption of barrier function by rebamipide. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(4):2752-2760
- 20 Ohguchi T, Kojima T, Ibrahim OM, et al. The effects of 2% rebamipide ophthalmic solution on the tear functions and ocular surface of the superoxide dismutase-1 (sod1) knockout mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(12):7793-7802
- 21 Ji YW, Byun YJ, Choi W, et al. Neutralization of ocular surface TNF- α reduces ocular surface and lacrimal gland inflammation induced by *in vivo* dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(12):7557-7566
- 22 Huet E, Vallee B, Delbe J, et al. EMMPRIN modulates epithelial barrier function through a MMP-mediated occludin cleavage: implications in dry eye disease. *Am J Pathol* 2011;179(3):1278-1286
- 23 张正,李银花,丁亚丽,等.干眼症的发病机制及治疗现状. *中华眼科医学杂志(电子版)* 2014;4(2):106-108
- 24 张明昌,边芳.重视干眼的炎症反应研究及防治. *中华眼科杂志* 2013;49(1):6-7
- 25 刘祖国,杨文照.加强干眼的临床研究. *中华眼科杂志* 2013;49(10):865-868
- 26 Zoukhri D, Macari E, Choi SH, et al. c-Jun NH2-terminal kinase mediates interleukin-1 β -induced inhibition of lacrimal gland secretion. *J Neurochem* 2006;96(1):126-135
- 27 Luo L, Li DQ, Doshi A, et al. Experimental dry eye stimulates production of inflammatory cytokines and MMP-9 and activates MAPK signaling pathways on the ocular surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(12):4293-4301
- 28 Fuerst N, Langelier N, Massaro-Giordano M, et al. Tear osmolarity and dry eye symptoms in diabetics. *Clin Ophthalmol* 2014;8:507-515
- 29 Vanathi M, Kashyap S, Khan R, et al. Ocular surface evaluation in allogenic hematopoietic stem cell transplantation patients. *Eur J Ophthalmol* 2014;24(5):655-666
- 30 Wang BE, Wang XD, Ernst JA, et al. Regulation of epithelial branching morphogenesis and cancer cell growth of the prostate by Wnt signaling. *PLoS One* 2008;3(5):e2186
- 31 De Paiva CS, Villarreal AL, Corrales RM, et al. Dry eye-induced conjunctival epithelial squamous metaplasia is modulated by interferon- γ . *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(6):2553-2560
- 32 Srivastava SK, Ramana KV. Focus on molecules: nuclear factor-

kappaB. *Exp Eye Res* 2009;88(1):2-3

33 Lan W, Petznick A, Heryati S, *et al*. Nuclear Factor- κ B; central regulator in ocular surface inflammation and diseases. *Ocul Surf* 2012;10(3):137-148

34 Pan Z, Wang Z, Yang H, *et al*. TRPV1 activation is required for hypertonicity-stimulated inflammatory cytokine release in human corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(1):485-493

35 辛颖, 娄能俊, 邢海燕, 等. 血管内皮生长因子、转化生长因子在糖尿病肾病的改变及治疗后的变化. *细胞与分子免疫学杂志* 2008; 24(4):380-381

36 Ma D, Zhu X, Zhao P, *et al*. Profile of Th17 cytokines (IL-17, TGF- β , IL-6) and Th1 cytokine (IFN- γ) in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol* 2008; 87(11): 899-904

37 Chen YT, Nikulina K, Lazarev S, *et al*. Interleukin-1 as a phenotypic immunomodulator in keratinizing squamous metaplasia of the ocular surface in Sjogren's syndrome. *Am J Pathol* 2010;177(3):1333-1343

38 Ma X, Zou J, He L, *et al*. Dry eye management in a Sjögren's syndrome mouse model by inhibition of p38-MAPK pathway. *Diagn Pathol* 2014;9(5):1-6

39 Moore JE, Vasey GT, Dartt DA, *et al*. Effect of tear hyperosmolarity and signs of clinical ocular surface pathology upon conjunctival goblet cell

function in the human ocular surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(9):6174-6180

40 Zhang X, De Paiva CS, Su Z, *et al*. Topical interferon- γ neutralization prevents conjunctival goblet cell loss in experimental murine dry eye. *Exp Eye Res* 2014; 1(118):117-124

41 Zhang X, Chen W, De Paiva CS, *et al*. Interferon- γ exacerbates dry eye-induced apoptosis in conjunctiva through dual apoptotic pathways. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(9):6279-6285

42 Gilboa-Geffen A, Wolf Y, Hanin G, *et al*. Activation of the alternative NF κ B pathway improves disease symptoms in a model of Sjogren's syndrome. *PLoS One* 2011; 6(12):e28727

43 Li J, Wang X, Zhang F, *et al*. Toll-like receptors as therapeutic targets for autoimmune connective tissue diseases. *Pharmacol Ther* 2013; 138(3):441-451

44 周鹏宇. Toll样受体对角膜免疫调节的研究进展. *中华实验眼科杂志* 2013; 31(5):501-504

45 Management and therapy of dry eye disease; report of the Management and Therapy Subcommittee of the International Dry Eye Work Shop (2007). *Ocul Surf* 2007;5(2):163-178

46 Nordmark G, Wang C, Vasaitis L, *et al*. Association of genes in the NF- κ B pathway with antibody-positive primary Sjögren's syndrome. *Scand J Immunol* 2013; 78(5):447-454