

春季角结膜炎发生圆锥角膜的机制研究进展

罗绮婷¹, 张朝然²

引用: 罗绮婷, 张朝然. 春季角结膜炎发生圆锥角膜的机制研究进展. 国际眼科杂志, 2024, 24(7): 1084-1087.

作者单位:¹(200032) 中国上海市, 复旦大学上海医学院;
²(200031) 中国上海市, 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院

作者简介: 罗绮婷, 在读硕士研究生, 研究方向: 角膜、眼表疾病。

通讯作者: 张朝然, 毕业于复旦大学上海医学院, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 角膜、眼表疾病. zhangchaoran@hotmail.com

收稿日期: 2023-11-15 修回日期: 2024-05-17

摘要

春季角结膜炎是一种好发于儿童及青少年, 以反复发作的慢性炎症为主要表现的过敏性眼表疾病, 容易出现角膜并发症如圆锥角膜。圆锥角膜是一种以角膜局部圆锥样突起为主要特征的角膜病变。既往研究分别提出了春季角结膜炎及圆锥角膜的发病机制及前者进展为后者的危险因素, 但具体机制尚不明确。回顾文献发现二者有共同的发生机制及类似的细胞因子表达, 包括 I 型及 IV 型超敏反应、炎症反应、酶学变化、氧化应激、机械性损伤等方面。文章旨在概述春季角结膜炎发生圆锥角膜的机制及可能涉及的细胞因子, 以期对春季角结膜炎发生圆锥角膜的预防和临床诊疗策略提供参考。

关键词: 春季角结膜炎; 圆锥角膜; 细胞因子; 过敏反应; 炎症反应; 发病机制

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2024.7.14

Advances in the mechanisms of keratoconus secondary to vernal keratoconjunctivitis

Luo Qiting¹, Zhang Chaoran²

¹Shanghai Medical College of Fudan University, Shanghai 200032, China; ²Eye & ENT Hospital of Fudan University, Shanghai 200031, China

Correspondence to: Zhang Chaoran. Eye & ENT Hospital of Fudan University, Shanghai 200031, China. zhangchaoran@hotmail.com

Received: 2023-11-15 Accepted: 2024-05-17

Abstract

• Vernal keratoconjunctivitis is an allergic ocular surface disease mostly present with recurrent chronic inflammation, which usually affects children and adolescents and possibly results in corneal complications such as keratoconus. Keratoconus is a corneal disease characterized by a local cone-like corneal deformation. Previous studies have respectively put forward

pathological mechanisms of vernal keratoconjunctivitis and keratoconus and the progressive risk factors, among which we find there's mutual mechanisms as well as cytokines' expression, including type I and IV hypersensitivity, inflammatory reaction, enzymatic changes, oxidative stress and mechanical injury. This review aims at summarizing the possible intrinsic mechanisms and cytokines exacerbating vernal keratoconjunctivitis patients corneas to keratoconus, so as to provide reference for the prevention and management in keratoconus caused by vernal keratoconjunctivitis.

• **KEYWORDS:** vernal keratoconjunctivitis; keratoconus; cytokines; hypersensitivity; inflammatory reaction; mechanism

Citation: Luo QT, Zhang CR. Advances in the mechanisms of keratoconus secondary to vernal keratoconjunctivitis. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2024, 24(7): 1084-1087.

0 引言

春季角结膜炎 (vernal keratoconjunctivitis, VKC) 是一种好发于儿童及青少年的免疫性眼表疾病, 通常双侧发病, 症状主要为眼红、眼痒、异物感、畏光及黏性分泌物增多, 根据睑结膜巨乳头、角膜缘的 Horner-Trantas 结节等体征分为睑结膜型、角膜缘型及混合型。VKC 可能引起多种角膜并发症, 包括浅层点状角膜炎、盾形溃疡、角膜缘干细胞缺乏等, 其中圆锥角膜为发生率较高 (2.1% - 15.0%), 且可致盲的严重并发症^[1-2]。

圆锥角膜 (keratoconus, KCN) 是一种以角膜局部圆锥样突起为主要特征的角膜病变, 临床上以不规则高度散光及近视引起的严重视力下降为主要表现。早在 1983 年 Gormaz 等^[3]首次提出 VKC 与 KCN 之间具有关联性, 随后大量研究探讨了 VKC 发生 KCN 的危险因素, 包括生活在土耳其^[4]、伊朗^[5]等热带气候、日照强地区的 VKC 患者 KCN 发生率更高 (26.8% - 28%); 男性患者患病率更高, 是女性的 2-3 倍^[4]; VKC 活动期越长^[6]、程度越重, 进展成 KCN 的风险越高^[7]; 揉眼是 KCN 发展最重要的危险因素^[8], 而使用指关节揉眼又较指尖揉眼影响更大^[9]。

VKC 及 KCN 的好发年龄段均包含青春期, 症状上都可以出现无痛性的视力下降, 多项临床研究还发现 VKC 患者的角膜重塑现象, 表现为中央角膜厚度下降、圆锥角膜指数升高等^[10-11]。在 VKC 患者中, 亚临床型 KCN 改变的比例也相当高, 达到 12.7% - 17%^[12]。临床上也观察到合并过敏性疾病的 KCN 较单纯 KCN 有更陡峭的锥体, 并且角膜上最薄点和锥体都位于更周边^[13], 而强烈的过敏反应又可能会增加 KCN 发生的风险^[14]。因此, 早期发现 VKC 患者发展为 KCN 的倾向极其重要。目前国内对于 VKC 发生 KCN 尚未引起重视, 且缺乏系统性探讨 VKC 与 KCN 同质发病机制的文献资料, 本文回顾了近年的相关

文献,总结了 VKC 导致 KCN 发生机制的研究进展,以期
为预防和筛查 VKC 患者发展为 KCN 的临床诊疗策略提
供一定的借鉴。

1 超敏反应

VKC 实质是一种慢性过敏性炎症综合症,主要由慢
性炎症反应和 I 型及 IV 型超敏反应释放的细胞因子引
起^[15],而 KCN 的发病机制包括炎症反应、酶学变化、氧化
应激及慢性机械损伤等^[16-20],回顾文献发现,这两种疾病
在这些机制的分子表达方面存在相似之处,如在 VKC 患
者中,参与 I 型及 IV 型超敏反应的分子如 IgE 和干扰素- γ
(IFN- γ),在 KCN 患者的眼表也有异常表达^[21],故可能有
共同的病理生理机制促进了 VKC 发生 KCN。

1.1 I 型超敏反应 I 型超敏反应涉及的细胞是 Th2 细
胞、B 细胞、嗜酸性粒细胞、肥大细胞等^[22],抗原提呈细胞
识别过敏原后分泌白介素(IL)-1 并激活特异性 Th2 细胞
表达 IL-3、IL-4、IL-5,IL-5 促进 IL-4 激活 B 细胞,产生
大量 IgE 和炎症因子如肿瘤坏死因子(TNF)- α ,IgE 与肥
大细胞结合引起组胺和白三烯释放,导致眼痒症状,增加
患者揉眼的频率及炎症因子释放,从而引起眼表环境紊
乱,包括细胞外基质重塑失调、氧化酶异常激活,从而影
响角膜上皮细胞、角膜成纤维细胞的代谢和功能^[21];而分泌
到泪液中的 IL-4 和 TNF- α 可以刺激成纤维细胞分泌嗜
酸性粒细胞趋化因子(eotaxin)以及细胞间黏附分子-1
(intercellular adhesion molecule, ICAM-1)^[23],招募嗜酸性
粒细胞黏附于角膜损伤区域,嗜酸性粒细胞释放的基质
金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)可以降解角膜
细胞外基质,同时它们分泌的嗜酸细胞阳离子蛋白
(eosinophil cationic protein, ECP)和主要碱性蛋白(major
basic protein, MBP)对角膜上皮有毒性作用,并且能够产
生活性氧损伤细胞^[24];角膜上皮细胞受损后也会释放
IL-1,IL-1 能刺激自分泌 Fas 配体的产生,导致角膜成
纤维细胞和角质细胞发生“自分泌自杀”凋亡^[25]。对 VKC
患者的泪液、血清和原代角膜成纤维细胞上清液进行酶联
免疫检测以及分析 VKC 细胞转录组差异基因均显示 IL-1
的表达上调^[26];类似地,在 KCN 的角膜基质细胞上 IL-1
受体表达是正常角膜的 4 倍,泪液中 IL-1 的含量也显著
增加^[27],IL-1 引起的级联反应可能是 VKC 发生 KCN 的
通路之一。

1.2 IV 型超敏反应 许多研究表明,VKC 患者角膜的损伤
与 IV 型超敏反应中的 Th1 和 Th17 细胞以及它们分泌的细
胞因子有关^[26,28-29]。与主要介导 I 型超敏反应的 Th2 细
胞不同,Th1 细胞主要分泌 IFN- γ 、TNF- α 、TNF- β 等细胞
因子。有研究指出,泪液中 IFN- γ 升高的 VKC 患者均有
累及角膜的表现,并且在体外培养结膜成纤维细胞时,使
用 IFN- γ 能上调 ICAM-1 以及 IL-6、IL-8 的表达^[30],
ICAM-1 在介导炎症细胞的细胞间和细胞-基质黏附方面
发挥作用,从而导致炎症因子直接作用于眼表微环境,引
发角膜损伤。IL-6 则通过提高 MMP-1、MMP-3 基因的
表达促进胶原酶的合成,加速角膜细胞外基质及胶原纤维
的降解,最终表现为角膜基质重塑^[31]。同样,KCN 患者的
泪液中也观察到 IFN- γ 的高水平分泌^[32]。在重度 KCN
(角膜曲率 ≥ 50 D 或角膜厚度 ≤ 400 μm)中,角膜上皮细
胞分泌转化生长因子(TGF)- β 水平升高^[33],TGF- β 参与
幼稚 CD4⁺T 细胞分化为 Th17 细胞的过程^[34-35],Th17 细胞
分泌的 IL-17 在角膜组织退行性变薄的过程中发挥作

用^[36],这与 Th17 细胞通过 IV 型超敏反应参与 VKC 的病
理过程相似,但目前尚未将 KCN 患者是否合并过敏反应
进行分组研究;TGF- β 还可诱导角膜上皮细胞表达
MMP-9,该酶可水解角膜基底膜的胶原蛋白。MMP-9 在
KCN 患者泪液中的表达水平是正常角膜的 3 倍^[37],而在
VKC 患者的结膜及泪液中也有 MMP-9 的过度表达^[38]。

2 炎症反应

KCN 最初被认为是非炎症性角膜病变,然而近年越
来越多的学者发现 KCN 患者血液、泪液中不同程度的炎
症因子水平升高及眼表炎症细胞浸润^[20];VKC 患者眼表
一直处于慢性炎症状态,二者表达的促炎因子有一定程
度的重合,所以炎症反应可能是 VKC 发生 KCN 的重要
机制。

首先,在 VKC 及 KCN 都可见系统性炎症的表现。血
浆中性粒细胞-淋巴细胞比率(neutrophil-to-lymphocyte
ratio, NLR)是评估全身炎症状态的简单指标,KCN 患者血
液中 NLR 与病程进展呈正相关^[39],VKC 患者血浆中
IL-1、TNF- α 升高,并能够引起一系列级联炎症反应^[40]。

其次,眼表的慢性炎症可以由单纯的揉眼引起,泪液
中的炎症因子水平能直观体现眼表的炎症状态。研究表
明,正常眼揉眼 60 s 同样可引起泪液中 MMP-13、IL-6、
TNF- α 等炎症因子增加^[41]。泪液中的 TNF- α 不仅促使
角膜成纤维细胞分泌嗜酸性粒细胞趋化因子及 ICAM-1,
还能刺激 MMP 合成,导致角膜细胞外基质减少和基底膜
变薄^[23],其中研究较多的 MMP-2 和 MMP-9 能够水解基
底膜的主要成分 IV 型胶原蛋白,而 KCN 的角膜细胞外基
质主要病理特征之一正是 IV 型胶原蛋白浓度的下降^[42];
TNF- α 在 VKC 中还能调控眼表成纤维细胞的细胞自噬通
量,上调自噬标志物的表达,导致细胞凋亡,引起组织损
伤^[43]。有学者对不同慢性过敏性眼病患者的泪液进行检
测,发现 TNF- α 仅在 VKC 患者中表达而季节性过敏性结
膜炎患者没有^[23];同样,KCN 患者泪液中 TNF- α 的水平
显著升高,其中临床型 KCN 患者的泪液 TNF- α 含量又较
亚临床型 KCN 患者明显增加^[44]。抑瘤素 M (oncostatin
M, OSM)是 IL-6 家族成员之一,OSM 在 VKC 患者泪液中
以远高于正常对照组的表达水平(15 00-4 000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ vs
15.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$)强烈激活结膜上皮细胞的 JAK/STAT 通路,
诱导多种与组织重塑相关的基因包括 MMP-1、MMP-3 的
表达^[31]以及维持眼表炎症状态^[45]。IL-10 作为一种抗炎
标志物,在 KCN 患者泪液中呈低表达水平^[32],并与角膜
厚度呈负相关^[46]。此外,D'Souza 等^[46]还观察到 KCN 眼
表的中性粒细胞、NK 细胞和 $\gamma\delta$ T 细胞比例明显升高;VKC
泪液中 Th2 细胞的比例明显高于正常对照组,这些相似的
眼表炎症表现可能是 VKC 发生 KCN 的机制之一。

3 酶学变化

既往研究提出,KCN 中央区角膜基质变薄的病理生
理改变是由于胶原降解过多而非胶原合成障碍^[42],具体
表现为 MMP 诱导因子增加^[47]、MMP 过表达及其抑制物
(tissue inhibitor of matrix metalloproteinase, TIMP)的异常分
泌^[48]。VKC 的酶学变化与此具有一致性。纤溶酶在体内
可以激活前体 MMP^[49],VKC 患者泪液中的纤溶酶原及纤
溶酶原激活物 uPA (urokinase plasminogen activator)、tPA
(tissue plasminogen activator)均过度表达,而泪液中 tPA 升
高与角膜损伤的严重程度相关^[50];uPA 结合受体后借助
质膜蛋白整合素 $\beta 3$ 与肌动蛋白细胞骨架中的 F-actin 作

用,参与角膜损伤后成纤维细胞骨架的改变以完成对角膜的修复^[51],VKC患者泪液中过表达的uPA表明眼表长期慢性损伤引起纤溶酶的平衡失调。MMP-13在VKC患眼中明显高于正常眼,主要分布在角膜上皮及基质层^[52],其作用是降解角膜基质的主要成分I型胶原蛋白。MMP-13在KCN角膜中央区及泪液中表达也增加^[53];除此之外,MMP-1、MMP-2、MMP-3等在KCN及VKC患者泪液及角膜中的表达均高于正常眼^[31,54];然而也有研究显示,VKC及KCN角膜细胞分泌的TIMP水平升高^[58],与MMP分泌呈现同步变化的趋势,TIMP对角膜细胞外基质的影响有待进一步探索。

4 氧化应激

Zicari等^[55]发现VKC患者血浆和泪液中H₂O₂水平明显升高,且这两者之间存在线性关系,导致持续性VKC眼表损伤。相应的氧化应激机制在KCN发病中也起着重要作用^[56],有研究检测KCN患者泪液中抗氧化物及活性氧的含量,发现与正常对照组相比,抗氧化物谷胱甘肽水平显著降低,活性氧水平显著上升^[57];此外,对体外培养的KCN角膜基质细胞使用维生素C及TGF-β3刺激后,氧化应激指标检测显示KCN细胞的乳酸水平升高,而抗氧化指标谷胱甘肽与氧化谷胱甘肽比值降低,说明了氧化应激在KCN发病中的作用^[58]。

5 慢性机械损伤

时间长、频率高、力度大的揉眼会导致角膜慢性机械性损伤,如角膜上皮缺损甚至后弹力层破坏,从而引起角膜基质重塑,促进KCN的发生。VKC是与揉眼关系最为密切的过敏性眼病^[59],过度、用力地揉眼容易导致角膜膨隆,而KCN的早期表现之一正是角膜膨隆,由此揭示VKC并发KCN的机制之一可能是角膜的慢性损伤。另有研究对正常人揉眼1min休息5s再揉眼1min后,分析角膜的生物力学变化,结果发现角膜前表面K值显示逆规散光的趋势,而逆规散光也是KCN的常见表现^[60]。因此,揉眼对角膜所造成的机械性损伤可能是通过改变角膜的形态以及生物力学,包括中央角膜厚度变薄、角膜膨隆和屈光力变化,从而引起KCN模式的角膜地形图的出现甚至是严重的KCN。

6 展望

尽管国外许多研究概述了VKC进展为KCN的危险因素,但并未深入阐述机制及具体的细胞因子,且VKC本身的病理机制还包括基因异质性、内分泌水平、神经因子异常表达等^[61];此外,临床上针对早期KCN的诊断仍然没有明确的标准,国内有学者总结了相关的检查手段如眼前节分析系统及参数指标^[62],但尚未有研究提出具体的细胞因子指标,另有文献详细分析了力学因素在KCN发病机制中的作用与相关的炎症因子^[8],但未提及具体机制。本文回顾近年文献,聚焦于VKC与KCN发病机制中共同涉及的细胞因子及生物力学改变,着重论述I型及IV型超敏反应、炎症反应、酶学变化、氧化应激、机械性损伤中的细胞因子表达,以求从分子层面阐述VKC患者发生KCN的病理机制,但其中起关键作用的细胞因子及相关通路依然不清楚。综上所述,未来有必要更深入地研究VKC导致KCN的机制,旨在为临床上发生KCN的VKC患者寻找可能的分子治疗靶点,提供早期预防、诊断和治疗的方法,减少其导致的严重视力下降,提高患者的视觉质量。

参考文献

- [1] Solomon A. Corneal complications of vernal keratoconjunctivitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2015,15(5):489-494.
- [2] Arif AS, Aaqil B, Siddiqui A, et al. Corneal complications and visual impairment in vernal keratoconjunctivitis patients. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 2017,29(1):58-60.
- [3] Gormaz A, Eggers C. Vernal keratoconjunctivitis and keratoconus. *Am J Ophthalmol*, 1983,96(4):555-556.
- [4] Totan Y, Hepşen IF, Cekiç O, et al. Incidence of keratoconus in subjects with vernal keratoconjunctivitis: a videokeratographic study. *Ophthalmology*, 2001,108(4):824-827.
- [5] Shoja MR, Besharati MR. Evaluation of keratoconus by videokeratography in subjects with vernal keratoconjunctivitis (VKC). *J Res Med Sci*, 2006,11(3):164-169.
- [6] Ahmed AS, El-Agha MH, Khaled MO, et al. The prevalence of keratoconus in children with allergic eye disease in an Egyptian population. *Eur J Ophthalmol*, 2021,31(4):1571-1576.
- [7] Mazzotta C, Traversi C, Mellace P, et al. Keratoconus progression in patients with allergy and elevated surface matrix metalloproteinase 9 point-of-care test. *Eye Contact Lens*, 2018,44(Suppl 2):S48-S53.
- [8] 李玉萍,曾庆延.圆锥角膜发病的力学因素及其机制. *国际眼科杂志*, 2022,22(7):1118-1122.
- [9] Song M, Fang QY, Seth I, et al. Non-genetic risk factors for keratoconus. *Clin Exp Optom*, 2023,106(4):362-372.
- [10] Hakak DB. Topographic corneal changes in patients with vernal keratoconjunctivitis—A cross sectional study. *J Med Sci Clin Res*, 2018,6(12):134498053.
- [11] Ekinci DY, Alparslan N, Cebeci Z, et al. The topographic corneal changes in patients with vernal keratoconjunctivitis. *J Ophthalmol*, 2019,28(2):99-104.
- [12] Barreto J, Netto MV, Santo RM, et al. Slit-scanning topography in vernal keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol*, 2007,143(2):250-254.e1.
- [13] Kaya V, Karakaya M, Utine CA, et al. Evaluation of the corneal topographic characteristics of keratoconus with orbiscan II in patients with and without atopy. *Cornea*, 2007,26(8):945-948.
- [14] Merdler I, Hassidim A, Sorkin N, et al. Keratoconus and allergic diseases among Israeli adolescents between 2005 and 2013. *Cornea*, 2015,34(5):525-529.
- [15] Rasmussen MLR, D'Souza M, Topal DG, et al. Prevalence of allergic sensitization with vernal keratoconjunctivitis: a systematic review with meta-analyses. *Acta Ophthalmol*, 2023,101(1):9-21.
- [16] Khaled ML, Helwa I, Drewry M, et al. Molecular and histopathological changes associated with keratoconus. *Biomed Res Int*, 2017,2017:7803029.
- [17] di Martino E, Ali M, Inglehearn CF. Matrix metalloproteinases in keratoconus - Too much of a good thing? *Exp Eye Res*, 2019,182:137-143.
- [18] Crawford AZ, Zhang J, Gokul A, et al. The enigma of environmental factors in keratoconus. *Asia Pac J Ophthalmol*, 2020,9(6):549-556.
- [19] Volatier TLA, Figueiredo FC, Connon CJ. Keratoconus at a molecular level: a review. *Anat Rec (Hoboken)*, 2020,303(6):1680-1688.
- [20] Santodomingo - Rubido J, Carracedo G, Suzaki A, et al. Keratoconus: an updated review. *Cont Lens Anterior Eye*, 2022,45(3):101559.
- [21] Ahuja P, Dadachanji Z, Shetty R, et al. Relevance of IgE, allergy and eye rubbing in the pathogenesis and management of Keratoconus. *Indian J Ophthalmol*, 2020,68(10):2067-2074.
- [22] Suárez-Cortés T, Merino-Inda N, Benitez-Del-Castillo JM. Tear and ocular surface disease biomarkers: a diagnostic and clinical perspective for ocular allergies and dry eye disease. *Exp Eye Res*, 2022,221:109121.

- [23] Leonardi A, Curnow SJ, Zhan H, et al. Multiple cytokines in human tear specimens in seasonal and chronic allergic eye disease and in conjunctival fibroblast cultures. *Clin Exp Allergy*, 2006, 36 (6): 777–784.
- [24] Leonardi A, Jose PJ, Zhan H, et al. Tear and mucus eotaxin-1 and eotaxin-2 in allergic keratoconjunctivitis. *Ophthalmology*, 2003, 110 (3):487–492.
- [25] Wilson SE, He YG, Weng J, et al. Epithelial injury induces keratocyte apoptosis: hypothesized role for the interleukin-1 system in the modulation of corneal tissue organization and wound healing. *Exp Eye Res*, 1996, 62(4):325–327.
- [26] Leonardi A, Daull P, Garrigue JS, et al. Conjunctival transcriptome analysis reveals the overexpression of multiple pattern recognition receptors in vernal keratoconjunctivitis. *Ocul Surf*, 2021, 19: 241–248.
- [27] Zhang H, Cao XP, Liu Y, et al. Tear levels of inflammatory cytokines in keratoconus: a meta-analysis of case-control and cross-sectional studies. *Biomed Res Int*, 2021, 2021:6628923.
- [28] Wajnsztajn D, Solomon A. Vernal keratoconjunctivitis and keratoconus. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2021, 21(5):507–514.
- [29] Inada N, Ishimori A, Shoji J. CCL20/MIP-3 alpha mRNA expression in the conjunctival epithelium of normal individuals and patients with vernal keratoconjunctivitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2014, 252(12):1977–1984.
- [30] Leonardi A, Fregona IA, Plebani M, et al. Th1- and Th2-type cytokines in chronic ocular allergy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2006, 244(10):1240–1245.
- [31] Mashimo K, Usui-Ouchi A, Ito Y, et al. Role of oncostatin M in the pathogenesis of vernal keratoconjunctivitis: focus on tissue remodeling. *Jpn J Ophthalmol*, 2021, 65(1):144–153.
- [32] Sorkhabi R, Ghorbanihaghjo A, Taheri N, et al. Tear film inflammatory mediators in patients with keratoconus. *Int Ophthalmol*, 2015, 35(4):467–472.
- [33] Engler C, Chakravarti S, Doyle J, et al. Transforming growth factor- β signaling pathway activation in keratoconus. *Am J Ophthalmol*, 2011, 151(5):752–759.e2.
- [34] Veldhoen M, Hocking RJ, Atkins CJ, et al. TGF β in the context of an inflammatory cytokine milieu supports *de novo* differentiation of IL-17-producing T cells. *Immunity*, 2006, 24(2):179–189.
- [35] Musiol S, Alessandrini F, Jakwerth CA, et al. TGF- β 1 drives inflammatory Th cell but not Treg cell compartment upon allergen exposure. *Front Immunol*, 2021, 12:763243.
- [36] Garbutcheon-Singh KB, Carnit 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.
- [37] Gordon GM, Ledee DR, Feuer WJ, et al. Cytokines and signaling pathways regulating matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) expression in corneal epithelial cells. *J Cell Physiol*, 2009, 221(2):402–411.
- [38] Leonardi A, Sathe S, Bortolotti M, et al. Cytokines, matrix metalloproteinases, angiogenic and growth factors in tears of normal subjects and vernal keratoconjunctivitis patients. *Allergy*, 2009, 64(5): 710–717.
- [39] Karaca EE, Özmen MC, Ekici F, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio may predict progression in patients with keratoconus. *Cornea*, 2014, 33(11):1168–1173.
- [40] Leonardi A, Borghesan F, DePaoli M, et al. Procollagens and inflammatory cytokine concentrations in tarsal and limbal vernal keratoconjunctivitis. *Exp Eye Res*, 1998, 67(1):105–112.
- [41] Balasubramanian SA, Pye DC, Wilcox MD. Effects of eye rubbing on the levels of protease, protease activity and cytokines in tears: relevance in keratoconus. *Clin Exp Optom*, 2013, 96(2):214–218.
- [42] Abalain JH, Dossou H, Colin J, et al. Levels of collagen degradation products (telopeptides) in the tear film of patients with keratoconus. *Cornea*, 2000, 19(4):474–476.
- [43] Brun P, Tarricone E, di Stefano A, et al. The regulatory activity of autophagy in conjunctival fibroblasts and its possible role in vernal keratoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 146(5):1210–1213.e9.
- [44] Lema I, Sobrino T, Durán JA, et al. Subclinical keratoconus and inflammatory molecules from tears. *Br J Ophthalmol*, 2009, 93(6): 820–824.
- [45] Ghasemi H. Roles of IL-6 in ocular inflammation: a review. *Ocul Immunol Inflamm*, 2018, 26(1):37–50.
- [46] D'Souza S, Nair AP, Sahu GR, et al. Keratoconus patients exhibit a distinct ocular surface immune cell and inflammatory profile. *Sci Rep*, 2021, 11(1):20891.
- [47] Seppälä HP, Määttä M, Rautia M, et al. EMMPRIN and MMP-1 in keratoconus. *Cornea*, 2006, 25(3):325–330.
- [48] Kenney MC, Chwa M, Atilano SR, et al. Increased levels of catalase and cathepsin V/L2 but decreased TIMP-1 in keratoconus corneas: evidence that oxidative stress plays a role in this disorder. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005, 46(3):823–832.
- [49] Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res*, 2003, 92(8):827–839.
- [50] Leonardi A, Brun P, Sartori MT, et al. Urokinase plasminogen activator, uPa receptor, and its inhibitor in vernal keratoconjunctivitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005, 46(4):1364–1370.
- [51] Bernstein AM, Greenberg RS, Taliana L, et al. Urokinase anchors uPAR to the actin cytoskeleton. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004, 45(9):2967–2977.
- [52] Leonardi A, Brun P, di Stefano A, et al. Matrix metalloproteinases in vernal keratoconjunctivitis, nasal polyps and allergic asthma. *Clin Exp Allergy*, 2007, 37(6):872–879.
- [53] Kolozsvári BL, Petrovski G, Gogolák P, et al. Association between mediators in the tear fluid and the severity of keratoconus. *Ophthalmic Res*, 2014, 51(1):46–51.
- [54] Collier SA, Madigan MC, Penfold PL. Expression of membrane-type 1 matrix metalloproteinase (MT1-MMP) and MMP-2 in normal and keratoconus corneas. *Curr Eye Res*, 2000, 21(2):662–668.
- [55] Zicari AM, Brindisi G, De Castro G, et al. Is oxidative stress involved in vernal keratoconjunctivitis? Results from a pilot study in children. *Pediatr Allergy Immunol*, 2020, 31(Suppl 26):52–56.
- [56] Navel V, Malecaze J, Pereira B, et al. Oxidative and antioxidative stress markers in keratoconus: a systematic review and meta-analysis. *Acta Ophthalmol*, 2021, 99(6):e777–e794.
- [57] Saijyothi AV, Fowjana J, Madhumathi S, et al. Tear fluid small molecular antioxidants profiling shows lowered glutathione in keratoconus. *Exp Eye Res*, 2012, 103:41–46.
- [58] Karamichos D, Hutcheon AE, Rich CB, et al. *In vitro* model suggests oxidative stress involved in keratoconus disease. *Sci Rep*, 2014, 4:4608.
- [59] Ben-Eli H, Erdinest N, Solomon A. Pathogenesis and complications of chronic eye rubbing in ocular allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2019, 19(5):526–534.
- [60] Chervenkov J, Hawkes E, Ortiz G, et al. A randomized, fellow eye, comparison of keratometry, aberrometry, tear film, axial length and the anterior chamber depth after eye rubbing in non-keratoconic eyes. *Eye Vis*, 2017, 4:19.
- [61] Sacchetti M, Plateroti R, Bruscolini A, et al. Understanding vernal keratoconjunctivitis: beyond allergic mechanisms. *Life*, 2021, 11(10):1012.
- [62] 徐悦, 张晓峰. 早期圆锥角膜的诊断技术研究进展. *国际眼科杂志*, 2022, 22(2):235–239.