

性激素与催乳素诱导蛋白在圆锥角膜中的作用研究

陈兆乾, 张文芳, 高璐, 张妮娜, 李纪新

引用: 陈兆乾, 张文芳, 高璐, 等. 性激素与催乳素诱导蛋白在圆锥角膜中的作用研究. 国际眼科杂志, 2025, 25(3): 410-415.

作者单位: (730000) 中国甘肃省兰州市, 兰州大学第二医院(第二临床医学院) 眼科

作者简介: 陈兆乾, 男, 在读硕士研究生, 研究方向: 角膜病、眼底病。

通讯作者: 张文芳, 博士, 主任医师, 主任, 博士研究生导师, 研究方向: 眼底病. zhwenf888@163.com

收稿日期: 2024-07-21 修回日期: 2025-02-05

摘要

圆锥角膜(KC)是一种由多种因素引起的眼科疾病,发病机制尚不明确。性激素受体在角膜上皮层、基质层和内皮细胞层中均有分布,近年来发现性激素及催乳素诱导蛋白(PIP)可对角膜产生影响,水平波动时对角膜的影响更加剧烈。文章综述了大量性激素及 PIP 如何影响角膜的研究和相关临床研究后,发现性激素和 PIP 在 KC 患者中也发挥作用,且对 KC 的发生发展产生影响,同时也发现妊娠哺乳女性也可能易发 KC。而性激素和 PIP 也有潜力成为新的诊断和治疗靶点,文章在提供了新观点的同时也为临床实践提供重要参考。

关键词: 圆锥角膜; 性激素受体; 雌激素; 雄激素; 催乳素诱导蛋白; 临床研究

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2025.3.13

Study on the role of sex hormones and prolactin induced proteins in keratoconus

Chen Zhaoqian, Zhang Wenfang, Gao Lu, Zhang Nina, Li Jixin

Department of Ophthalmology, the Second Hospital & Clinical Medical School, Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Correspondence to: Zhang Wenfang. Department of Ophthalmology, the Second Hospital & Clinical Medical School, Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China. zhwenf888@163.com

Received: 2024-07-21 Accepted: 2025-02-05

Abstract

• Keratoconus (KC) is a blinding eye disease caused by a variety of factors, with its pathogenesis still not well understood. In recent years, it has been discovered that sex hormones and prolactin-induced protein (PIP) have a profound impact on the cornea, with more noticeable changes when there are abnormalities in their body content. It has been found that various sex hormone receptors are distributed in the cornea. Based on this, this

article reviews a multitude of studies on how sex hormones and PIP affect the cornea, along with relevant clinical research. It has been observed that sex hormones and PIP also play a role in KC patients and influence the occurrence and progression of KC. Additionally, it has been noted that pregnant and lactating women may be more susceptible to KC. Sex hormones and PIP have the potential to become new diagnostic and therapeutic targets. This article not only provides new insights but also offers important references for clinical practice.

• **KEYWORDS:** keratoconus; sex hormone receptor; female hormone; androgen; prolactin inducible protein; clinical studies

Citation: Chen ZQ, Zhang WF, Gao L, et al. Study on the role of sex hormones and prolactin induced proteins in keratoconus. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2025, 25(3): 410-415.

0 引言

圆锥角膜(keratoconus, KC)是好发于青春期的一种退行性角膜疾病,特征是角膜的中央或旁中央区扩张变薄且呈锥形突起,临床表现为进行性视力下降以及高度不规则的散光^[1]。KC病因尚未明确,目前认为炎症因子、氧化应激水平、遗传等因素参与 KC 的发生发展^[2]。而近年来研究发现性激素及催乳素诱导蛋白(prolactin-inducible protein, PIP)在影响角膜组织和 KC 发生发展中同样扮演着重要作用^[3]。本文将综述不同的性激素和 PIP 在 KC 发病当中可能存在的机制和发挥的作用,为明确 KC 发病机制提供新思路,探寻新的治疗靶点以及 KC 的进一步诊疗提供理论依据。

1 角膜中的性激素受体分布

既往研究发现人角膜中存在雌激素受体(estrogen receptors, ERs),孕激素受体(progesterone receptor, PR)和雄激素受体(androgen receptor, AR)等性激素受体(sex hormone receptors, SHRs),且 ERs, PR 和 AR 在男性和女性的角膜上皮层、基质层和内皮细胞层中都广泛分布^[4]。通过测定房水中性激素含量后发现,其与血液中性激素含量高度相关,这或许提示我们血液中性激素含量波动也会影响房水中性激素水平,进而与角膜中 SHRs 结合后发挥相关生理作用^[5]。研究^[6]发现不同性激素分别作用于正常人和 KC 患者角膜时,SHRs 分布以及数量会发生变化,对比 KC 患者角膜和正常人角膜后,也发现 KC 患者的 SHRs 分布及数量发生了相应的变化^[7]。说明在性激素受体广泛分布于角膜的基础上,性激素深刻影响着角膜,疾病也会影响 SHRs 的分布及数量,进而改变性激素的生理作用。

2 雌激素与促性腺激素

2.1 雌激素 女性体内的雌激素主要来源于卵巢分泌的

一种类固醇激素,男性的肾上腺和睾丸也可分泌少量雌激素。同时期女性体内雌激素水平要远高于男性,且体内雌激素均通过结合 ERs 发挥作用^[8]。近年研究发现雌激素尤其是雌二醇可对角膜产生巨大影响。2007年 Spoerl 等^[9]便发现了雌二醇对于猪角膜的影响,该研究发现经雌二醇处理过的角膜厚度增加更为明显且角膜更脆,更容易破裂;同时发现角膜在单纯水合作用下厚度仅增长 6%,而在雌二醇的刺激下角膜厚度程度远超单纯水合作用。一项 2019 年的研究^[10]也发现离体角膜在雌激素作用下厚度增加。相关机制被广泛探讨,目前认为雌二醇增加了角膜基质层中的糖胺聚糖 (glycosaminoglycans, GAGs) 的含量,使角膜水合程度增加^[11],同时发现雌激素增加了角膜基质层中前列腺素的含量,进一步增加了胶原纤维水解酶的含量,加速胶原蛋白间纤维连接蛋白的分解^[12],但这仅能说明雌激素促使角膜增厚,似乎与 KC 发生发展并无相关。但进一步研究发现雌激素可显著上调基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 和相关的炎症因子白细胞介素 (interleukins, ILs) 的表达水平,而 MMPs 和 ILs 在 KC 发病中起到重要作用^[13]。MMPs 加速蛋白分解,促使 KC 的发生乃至加速 KC 的进展^[14-15]。相关研究表明人绒毛膜促性腺激素 (human chorionic gonadotropin, HCG) 也有类似的作用^[16],雌激素和 HCG 协同作用下影响妊娠女性的角膜。此外又有研究^[17]发现 17 β -雌二醇可以下调角膜基质层中 MMP2 的水平,达到保护角膜的作用。17 β -雌二醇还被发现对其他结缔组织也有保护作用,其 I、III、IV 胶原蛋白含量增高且硬度加强^[18]。而 Hu 等^[19]通过生信分析这一手段得出圆锥角膜的发生与 IL-2、4、6、10、MMP1、2、3、9 密切相关,IL-17 通路在慢性炎症期上调 MMPs 水平,可能为 KC 发生发展的重要途径,而雌激素可上调 IL-17 这一重要通路的活性。雌激素如何影响角膜的具体机制仍然值得进一步探究,尤其是关于雌激素和 MMPs 与 ILs 两者间的关系。

相关临床证实女性不仅在怀孕这一雌激素长期改变的时期角膜生物力学状态会发生变化^[20],也发现在月经周期这一短暂雌激素波动时,角膜在月经前后同样会发生相应的变化^[21],绝经后女性角膜状态与绝经前不同^[22]。雌激素含量异常也会导致角膜曲率和厚度发生变化,表现在女性服用避孕药前后表现出对于角膜塑形镜的不耐受程度增加^[23],而即便是未服用相关药物,女性在角膜激光手术后发生角膜扩张疾病的可能性也较男性更高^[24],此外女性妊娠期间发生 KC 以及 KC 病情进展程度也多于未妊娠女性^[25]。同时也发现了 KC 患者在妊娠期病情发生进展,但在分娩结束后 KC 病情又得到缓解^[26]。更有研究发现无关于性别, KC 患者体内的雌激素水平在术前与 KC 严重程度相关,男性体内雌激素水平升高程度更明显^[27]。故结合上述实验和临床研究发现,雌激素尤其是雌二醇可能在 KC 的发生和进展中发挥重要作用,明确提示雌激素剧烈变化的妊娠可能是导致 KC 发生发展的另一大高危因素,妊娠期女性也可能是 KC 发生发展的一大高危人群。

2.2 孕激素和松弛素 孕激素是人体内另外一种主要的雌激素,其中主要发挥作用的是孕酮,在女性体内由卵巢黄体生成,在男性体内由睾丸生成。孕激素在全身多个器官均发挥作用,与雌激素在某些靶器官中有协同与拮抗作用^[8]。松弛素是分子量为 6 kDa 的一种多肽激素,主要是

由胎盘合成,卵巢黄体也可合成少量的松弛素^[28]。人们很早就已经发现孕激素可以延缓雌二醇和松弛素对软骨组织中胶原蛋白的降解过程,但这一结论在属于结缔组织的角膜中尚未得到证实^[29]。该研究发现雌二醇和松弛素都可以降低软骨等结缔组织当中的 GAGs 和 II 型胶原蛋白 (collagen type II, Col II) 的含量,雌二醇联合松弛素后 GAGs 和 Col II 的含量下降更为明显。研究^[15]进一步发现雌二醇可加强松弛素的生理作用,孕激素可以增加 GAGs 和 Col II 的含量,也说明了孕激素和雌二醇与松弛素在影响组织特性时的作用相反^[29]。该研究进一步发现将雌激素、孕激素、松弛素三者联合作用于雌兔体内 GAGs 和 Col II 后,其含量仍然下降^[29]。相关研究还发现孕激素还可下调胶原蛋白分解酶活性的作用^[18],具体机制可能与通过抑制前列腺素的表达来降低胶原纤维水解酶的含量有关^[12]。Dehghan 等^[30]报道了与角膜在月经周期内发生周期性变化一样,膝关节半月板及周围韧带强度也存在相关的周期性变化,但角膜主要由 I、III、V、VI 型 Col 构成,故角膜组织是否也受这三者调控值得进一步研究。松弛素是一种抗组织纤维化的激素,通过结合松弛素家族肽受体达到抑制成纤维细胞增殖与分化^[31]。关于松弛素如何抗纤维化除了上文中提及松弛素可减少 GAGs 和 Col II 含量之外^[15],更重要的一点是松弛素和雌激素同样上调 MMPs 的表达水平,尤其是 MMP2、9^[32],但雌激素还能够下调 MMP2 的水平^[17]。松弛素本身还会改变 MMPs 与基质金属蛋白酶组织抑制剂 (issue inhibitor of metalloproteinases, TIMPs) 之间的动态平衡,使得该平衡向着 MMPs 升高的趋势倾斜^[33],而孕激素则有利于 TIMPs 的升高^[34]。除松弛素调节 MMPs 之外,研究^[35]还发现体外状态下松弛素会改变转化生长因子- β 的变化,其可上调组织中 MMP1、MMP3 的含量,但在角膜组织中如何发挥作用等待进一步研究。

在临床中发现孕晚期患者角膜状态与孕早期不同^[36],也有学者报道了孕晚期 KC 进展慢于孕早期的临床发现^[37],故猜想这一改变可能与妊娠不同阶段体内雌激素含量不同有关系。而最近 2 例关于 KC 患者的临床汇报似乎佐证了这一观点,一项研究^[25]表明接受了角膜交联术的女性 KC 患者在怀孕后其病情发生了一定进展,但分娩后病情又回落至怀孕之前的水平,另一项研究^[38]描述一位女性 KC 患者在接受了角膜移植后病情平稳,但妊娠后 KC 复发。众多性激素均对角膜产生相应的生理作用,且作用机制和效应复杂,激素对角膜生理产生的具体改变在未来仍需进一步探究。

2.3 促性腺激素 促性腺激素是促进性腺发育以及调节性激素水平的一种激素,例如促黄体生成激素 (luteinising hormone, LH)、促卵泡成熟激素 (follicle-stimulating hormone, FSH) 和绒毛膜促性腺激素 (human chorionic gonadotropin, HCG),这些激素通过不同周期内含量不同来共同调节人体生成分泌性激素^[39]。早有相关研究^[4,34]表明 HCG 也会增加 MMPs 的含量。而一项研究^[40]证实了角膜当中还存在促性腺激素受体,研究者将 8 h 内去世供体的人角膜细胞培养后用免疫细胞化学的方法发现了 LH 和 FSH 的受体,提出了 LH/FSH 比值可能与 KC 严重程度有关的结论,同时还发现 LH/FSH 比值越低则提示 KC 严重程度越高。而 Escandon 等^[41]发现 LH 和 FSH 分别刺激正常人角膜成纤维细胞 (human corneal fibroblasts, HCFs)

和 KC 患者角膜成纤维细胞 (human keratoconus fibroblasts, HKCs), 结果发现 HKCs 在 LH 的刺激下相较于 HCFs 增殖明显增加, 但 FSH 并无此作用; 该研究还发现 LH、FSH 刺激离体角膜后出现胶原纤维的改变。结合既往研究^[42], 不难发现可能存在一个完整的下丘脑-垂体-肾上腺-角膜的激素调节途径。

结合以上研究不难发现由于妊娠期女性体内性激素水平变化巨大, 角膜生理状态也发生巨大变化, 但由于性激素在体内往往是共同作用, 当下缺乏模拟不同阶段体内性激素对于角膜影响的具体研究, 所以目前对于雌激素、孕激素、松弛素三者的联合作用仍然需要进一步研究, 而关于女性月经周期以及妊娠不同时期和哺乳期角膜生物力学状态也需进一步研究。

3 雄激素

雄激素是一种类固醇激素, 在体内主要通过 AR 结合发挥作用, 在男性体内由睾丸间质细胞分泌, 肾上腺皮质和女性卵巢也能分泌少量雄激素^[8]。脱氢表雄酮 (dehydroepiandrosterone, DHEA) 是雌激素和雄激素的重要前体物质, 在血液循环当中 DHEA 主要以硫酸脱氢表雄酮 (dehydroepiandrosterone sulfate, DHEA-S) 形式存在^[43]。DHEA 在不同年龄阶段显著不同, 血浆浓度在人类青春期达到顶峰, 随着年龄的增长逐步降低。这与 KC 于青春期好发, 在患者 30-40 岁 KC 病情逐步稳定的趋势相吻合^[4,44]。临床研究发现 DHEA 可上调 ERs 和 ARs 的表达水平, 同时也使血浆中雌激素含量下降, 雄激素含量增加^[45-46]。该现象在 Sharif 等^[47]的研究当中也被具体提及, 即 KC 患者 DHEA 含量增高, 雄激素含量增高, 雌激素含量降低。有研究者设计了一项使用质量浓度为 2.5 ng/mL DHEA 和相同浓度的雌激素培养 HCFs 和 HKCs, 观察其 III 型胶原蛋白 (collagen type III, Col III) 的变化^[48], 发现 DHEA 可上调 HCFs 和 HKCs 的 Col III 含量, 而雌二醇能降低 Col III 含量。该研究还发现相较于 HCFs, HKCs 中的 ERs 数量增加但 AR 的数量减少, 而且 Sharif 等^[49]也发现了 ERs 数量增加但 AR 数量减少这一现象。而早在 1998 年, 人们就已经发现 KC 患者角膜中 Col III 含量增高, 而 Col III 含量增高与 Bowman 膜破裂直接相关, 与 KC 发病密切相关^[50]。关于 DHEA 与 KC 间的关系, McKay 等^[51]解释为 DHEA 可以上调 IL 分子的水平。2002 年就有相关报道提及雄激素与 KC 间的关系, 通过设计特定区域基因缺陷以及性激素的改变, 发现雄激素和 KC 密切相关^[52]。已知 DHEA 显著上调雄激素的含量^[46], 雄激素又被发现可以下调细胞的磷酸戊糖代谢 (pentose phosphate pathway, PPP) 水平, 进而影响角膜状态, 而 17 β -雌二醇与雄激素的作用相反, 可以上调 PPP 水平^[49,51]。McKay 等^[44]也发现男性、女性 KC 患者唾液中 DHEA 含量高于正常人, 且男性、女性 KC 患者血清中雄激素含量也均高于正常人^[27]。而即使是接受了角膜交联术 (corneal cross-linking, CXL) 的 KC 患者, 其 DHEA 水平仍处于较高的水平^[14], 说明 DHEA 不仅是影响角膜微环境的重要因素, 同时也受全身激素的调节。

我们就此可以发现无论是 DHEA 还是雄激素都与 KC 有着紧密的关系, 而临床当中这也与 KC 患者男性居多符合一致, 故可以得出雄激素在改变角膜中起到重要作用的结论, 进而推测雄激素含量升高也有可能 KC 的另外一个致病因素。雄激素在角膜上发挥何种作用值得进一步的

研究, 尤其是雄激素如何影响角膜 Col。

4 催乳素和催乳素诱导蛋白

催乳素是由垂体分泌的一种性激素, 主要作用为促进乳腺发育生长, 刺激并维持乳腺泌乳^[8]。2017 年的一项临床研究^[53]中发现 KC 患者房水催乳素含量与正常人相比下降, 提示催乳素可能与 KC 相关。进一步研究^[54]发现不同浓度催乳素刺激 KC 患者和正常人角膜组织后, ILs 水平发生明显变化, 表现为 KC 患者角膜组织中 IL-6、IL-8 含量降低, 进一步提示催乳素与 KC 存在关系, 研究^[27]又发现 KC 患者血清催乳素含量明显高于正常水平。催乳素也参与妊娠与哺乳周期, 也有可能参与雌激素对于角膜影响的这一过程, 与 KC 之间的关系需要继续研究。

PIP 是一种由催乳素直接刺激相应细胞产生的激素产物^[54]。当下研究已经将 PIP 作为乳腺癌标记物^[55], 鉴于性激素在 KC 中的作用, 推测 PIP 可能也在 KC 中发挥作用。学者在关于乳腺癌转移的研究^[56]中发现 PIP 在该过程发挥积极作用, 与 PIP 升高天冬氨酸蛋白酶活性相关, 该酶在体内代谢中发挥作用的蛋白水解酶可降解细胞间的纤维连接蛋白^[57], 发现 PIP 可上调天冬氨酸蛋白酶的活性, 这一点也认为是 PIP 与 KC 发生的基础。其机制与 Naderi^[58]发现了 PIP 与 ERK-Akt 信号通路之间的关系有关。随着 PIP 水平增高, 该信号通路水平越强, 增强细胞的增殖与分化程度。还发现 PIP 介导细胞间连接蛋白降解后, 影响了起细胞间黏附作用的整合素的分子水平^[59]。

在近年研究^[60]当中发现 Wnt 通路在 KC 当中起到重要作用, 该通路在蛋白代谢中起到重要作用。Karamichos 等^[61]发现 KC 患者角膜组织中 Wnt7 系列蛋白含量表达显著增高, 且 Wnt 蛋白与 PIP 水平密切相关, 患者在 CXL 术后 Wnt 蛋白水平发生明显变化。说明 PIP 在 KC 中发挥的作用是局部的, PIP 深刻影响着角膜微环境。

雄激素的高低直接决定 PIP 水平^[62], 雄激素分泌的增加会上调 PIP。分子机制与雄激素激活信号传导及转录激活蛋白 5 和 Runt 相关转录因子 2 通过 AR 调节 PIP 有关^[63]。还有研究发现与 PIP 表达基因同属 7 号染色体的分子锌结合 α 2-糖蛋白 1 与 PIP 两者间表达水平密切相关, 雄激素可以同时增加两者的含量^[64]。KC 的致病因素和遗传相关^[2], 而某些遗传疾病与 PIP 相关^[65]。由于 PIP 的表达受 7 号染色体上的基因控制^[66], 与 KC 相关的遗传性疾病, 如 21 三体综合征或威廉姆斯综合征, 通过改变 7 号染色体上的基因影响了 PIP 的正常表达, 影响角膜力学状态后增加患病概率^[65]。也有相关临床研究^[61]提出 PIP 或许可以辅助诊断 KC, 该研究发现 KC 人群中唾液、泪液以及血浆中的 PIP 含量显著下降, 且指出其下降是一种消耗性的下降。还发现 KC 进展不同的患者唾液、泪液以及血浆中的 PIP 含量并无明显差别, 说明 PIP 与 KC 严重程度可能并无关联。在临床当中唾液、泪液等体液均较易获得, 为将来在临床中应用 PIP 快速检测相关疾病奠定基础。

研究已经表明, 催乳素和雄激素均可以上调 PIP 的水平, 催乳素和雄激素本身便与 KC 密切相关, 而 PIP 也与 KC 密切相关。结合 PIP 在临床当中的研究, 不难发现 PIP 在不同疾病患者中体液含量不同, 未来可以通过进一步研究明确 PIP 的意义, 使得 PIP 这一临床标记物发挥更大的作用。

5 临床研究

上文提到雌激素时已经明确女性的角膜生物力学状态会发生周期性变化,女性角膜在月经周期不同时刻以及妊娠时都会发生巨大变化,结合更多的临床研究进一步发现了一些具体的改变。

早在 1988 年便有学者汇报妊娠期女性的中央角膜厚度(central corneal thickness, CCT)是增加的^[67],Soeters 等^[20]观察到 2 名女性在妊娠以及哺乳期角膜变薄,但该研究仅观察了 2 例妊娠女性。而女性的角膜在月经周期中会经历特定的生物力学变化,其中最显著的是 CCT 变化。一项调查 1 260 名年龄在 18-45 岁未妊娠女性在月经期、排卵期和黄体期 CCT 的研究中提示,角膜在排卵期时最厚,在黄体期次之,月经期最薄^[68],一项 2020 年的研究同样支持类似结论^[69]。也有研究提到 CCT 在排卵期数值最低^[70],但也有研究者提出 CCT 在月经周期第 2、15、21 d 最高^[4]。

关于 CCT 在月经周期如何变化目前仍无统一结论。有学者猜想这或许与雌激素在月经周期会达到两个分泌高峰有关系^[71],雌激素在排卵期前后分别达到水平高峰,而在排卵期雌激素含量降低,其他雌激素含量升高,含量变化复杂且共同作用下角膜生物力学状态变化复杂,CCT 在雌激素短暂的周期性波动影响下如何变化非常值得进一步研究。同样绝经前后女性的角膜状态也会发生相关的变化,研究发现绝经后女性 CCT 显著降低^[36,72]。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,且提出雌激素具有上调 MMPs 的能力,但具体机制需进一步研究阐明。

女性月经周期与角膜曲率(corneal curvature, CC)则不确定存在何种关联,Oliver 等^[73]在 1996 年便研究了 CC 在月经周期内的改变,发现 CC 在月经周期变化微小,近年来也有研究^[74]认为 CC 与月经周期无明确联系。但也有研究^[71]发现 CC 在排卵期最大,Bahadir Kilavuzoglu 等^[36]也发现不同年龄阶段未绝经女性和绝经女性角膜前表面和后表面 CC 均有相关改变,关于 CC 在月经周期的改变仍需研究。而雌激素远不止影响角膜,雌激素含量的变化也会影响青光眼和黄斑裂孔的出现与进展^[75]。

流行病学调查表明,KC 患者中男性比例高于女性^[1]。KC 在欧洲、亚洲等地发病率男女之比在 1.3-3.0:1,但在调查中东地区 KC 患者时,其男女之比为 0.29:1,这可能与当地生活温暖潮湿导致揉眼增加有关^[1]。在一项涵盖 15 个国家 70 余万人的大规模研究回顾中也提到男性患病率为 2.06%,女性为 1.83%,可以看出男性更易患 KC^[76],而更需研究者注意的是因为地区间医疗水平的差距会造成 KC 的误诊和漏诊,以及 KC 患者不能被发现的问题。在未来需开发更为便捷且更为快捷的 KC 临床诊断方法。

而近年来不乏其他系统疾病继发 KC 的例子,例如有学者汇报了 1 例患有子宫内膜异位症的年长女性患者在接受了雌激素治疗后 KC 病情迅速进展^[77],而 1 例患有肾上腺髓样脂肪瘤的男性患者双眼均发生了 KC^[78]。也有研究发现 KC 和心理健康相关联,研究者们发现 KC 患者心理健康水平异于常人,在疾病不同阶段下不能良好地配合诊疗活动^[79]。这说明 KC 作为一个多因素作用下的眼科疾病,也有可能是全身疾病带来的改变在眼部的表现,同时全身疾病也会深刻影响着 KC 的预后。

6 总结

KC 当下已经不再被认为是眼部的单一疾病,是复杂且众多因素共同参与的疾病,共有一百余种蛋白参与^[59]。具体发病机制仍不明确,前弹力层的结构破坏被认为角膜结构改变的初始变化,而 MMPs 被认为是发病的重要分子基础,而影响 MMPs 的因素众多且繁杂,而 MMPs 中不同种类对于角膜生理的影响也不相同,对于角膜当中的各种细胞也影响巨大,深刻改变细胞分裂以及细胞凋亡。通过观察性激素以及 PIP 对角膜的作用发现性激素及 PIP 含量异常可能会造成 KC。性激素对于角膜产生巨大影响,稳定的性激素在角膜微环境中与其他分子一同构成角膜的微环境稳态,共同参与角膜的生理状态。激素的剧烈波动可导致角膜状态的巨大改变,故青春期男性是 KC 的好发人群,同时也解释了女性患者 KC 病情随着妊娠而进展,妊娠结束后 KC 病情进展延缓的临床发现。而当前研究单个激素的作用时已发现相关作用及具体机制,但人体内性激素水平调控相当复杂,如何完整模拟体内环境,观察性激素对于角膜的影响值得进一步探讨。2023 年 Deitel 等^[68]汇报了 1 例跨性别者在进行雌二醇相关治疗的时候 KC 病情发生进展,这便更能说明性激素在 KC 当中发挥巨大作用。未来通过进一步研究性激素及 PIP 相关药物或分子,可能将拮抗性激素或分子治疗纳入 KC 的治疗,以期控制 KC 的进展和预防 KC 的发生。

本文相较于之前学者提出了 PIP 发挥的巨大作用^[80],并且丰富了性激素相关机制。不难发现 PIP 不仅可以作为乳腺癌等生物标记物,根据体内 PIP 含量的不同以及结合 KC 的临床进展,进一步明确后也可将其应用到 KC 的诊断及治疗。以往需要通过血液样本来检测 PIP,但现在发现泪液和唾液中也含有 PIP,因此,探索使用泪液和唾液这些非侵入性样本来检测 PIP 并评估相关疾病的方法变得尤为重要。对于 KC 患者,通过检测 PIP 水平来评估疾病的进展和 CXL 手术的预后也是一个值得研究的领域。同时我们应当还注意到性激素和 PIP 在其他角膜疾病,例如角膜溃疡、角膜裂伤后瘢痕患者,也会发挥相关作用的巨大潜力,在将来可以用来辅助治疗相关角膜疾病。

目前对于 KC 的治疗方法众多,根据 KC 的进展有相应的治疗方式,亚临床 KC 或早期 KC 可以通过配戴框架眼镜或硬性角膜接触镜进行治疗,而 CXL 也成了一种治疗选择。大量临床研究已经证实 CXL 是有效的,但也有研究发现即便排除了显著造成 CXL 术后效果不佳的因素后,患者仍然出现病情进展^[81]。这或许说明 CXL 即使可以有效延缓 KC 的进展,但 KC 的致病因素一直存在。而 KC 的疾病特点也决定了个性化治疗的必要性,在未来给不同患者制定个性化的治疗及随访方案显得尤为重要,同时个性化的 CXL 以及更加安全高效的治疗手段值得开发。

利益冲突声明:本文不存在利益冲突。

作者贡献声明:陈兆乾论文选题与修改,初稿撰写;高璐、张妮娜、李纪新文献检索,数据分析;张文芳选题指导,论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

- [1] Santodomingo - Rubido J, Carracedo G, Suzaki A, et al. Keratoconus: an updated review. Cont Lens Anterior Eye, 2022, 45 (3):101559.

[2] Ferrari G, Rama P. The keratoconus Enigma: a review with emphasis on pathogenesis. *Ocul Surf*, 2020,18(3):363-373.

[3] McKay TB, Priyadarsini S, Karamichos D. Sex hormones, growth hormone, and the Cornea. *Cells*, 2022,11(2):224.

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

[5] Sumer F, Gurlek B, Yildiz E, et al. Variations in anterior segment parameters among different phenotypes of polycystic ovary syndrome. *BMC Ophthalmol*, 2024,24(1):419.

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

[7] Ayan B, Yuksel N, Carhan A, et al. Evaluation estrogen, progesteron and androgen receptor expressions in corneal epithelium in keratoconus. *Contact Lens Anterior Eye*, 2019,42(5):492-496.

[8] Youngblood H, Schoenlein PV, Pasquale LR, et al. Estrogen dysregulation, intraocular pressure, and glaucoma risk. *Exp Eye Res*, 2023,237:109725.

[9] 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.

[10] 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.

[11] Biswal S, Agmon N. Collagen structured hydration. *Biomolecules*, 2023,13(12):1744.

[12] Lagacé F, D'Aguzzo K, Prosty C, et al. The role of sex and gender in dermatology - from pathogenesis to clinical implications. *J Cutan Med Surg*, 2023,27(4):NP1-NP36.

[13] 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.

[14] Van L, Bennett S, Nicholas SE, et al. Prospective observational study evaluating systemic hormones and corneal crosslinking effects in keratoconus. *Ophthalmol Sci*, 2023,4(2):100364.

[15] Almeida LE, Doetzer A, Beck ML. Immunohistochemical markers of temporomandibular disorders: a review of the literature. *J Clin Med*, 2023,12(3):789.

[16] Hernández-Delgado P, Felix-Portillo M, Martínez-Quintana JA. ADAMTS proteases; importance in animal reproduction. *Genes (Basel)*, 2023,14(6):1181.

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

[18] Shi JW, Lai ZZ, Yang HL, et al. Collagen at the maternal-fetal interface in human pregnancy. *Int J Biol Sci*, 2020,16(12):2220-2234.

[19] Hu D, Lin ZN, Jiang JH, et al. Identification of key genes and molecular pathways in keratoconus: integrating text mining and bioinformatics analysis. *Biomed Res Int*, 2022,2022:4740141.

[20] Soeters N, Tahzib NG, Bakker L, et al. Two cases of keratoconus diagnosed after pregnancy. *Optom Vis Sci*, 2012,89(1):112-116.

[21] 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.

[22] Aydin E, Demir HD, Demirturk F, et al. Corneal topographic changes in premenopausal and postmenopausal women. *BMC Ophthalmol*, 2007,7:9.

[23] Standeven LR, McEvoy KO, Osborne LM. Progesterone, reproduction, and psychiatric illness. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2020,69:108-126.

[24] Munawar N, Bitar MS, Masocha W. Activation of 5-HT1A

receptors normalizes the overexpression of presynaptic 5-HT1A receptors and alleviates diabetic neuropathic pain. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(18):14334.

[25] Sarac O, Yesilirmak N, Caglayan M, et al. Dynamics of keratoconus progression after a previous successful accelerated crosslinking treatment during and after pregnancy. *J Cataract Refract Surg*, 2022,48(5):599-603.

[26] Zhao X, Yuan Y, Sun T, et al. Associations between keratoconus and the level of sex hormones: a cross-sectional study. *Front Med (Lausanne)*, 2022,9:828233.

[27] 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.

[28] AliMondal S, Sathiaselvan R, Mann SN, et al. 17α-estradiol, a lifespan-extending compound, attenuates liver fibrosis by modulating collagen turnover rates in male mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2023,324(2):E120-E134.

[29] Hashem G, Zhang Q, Hayami T, et al. Relaxin and beta-estradiol modulate targeted matrix degradation in specific synovial joint fibrocartilages; progesterone prevents matrix loss. *Arthritis Res Ther*, 2006,8(4):R98.

[30] Dehghan F, Soori R, Yusof A. Knee laxities changes with sex-steroids throughout the menstrual cycle phases in athlete and non-athlete females. *Rev Bras Ortop (Sao Paulo)*, 2024,59(1):e29-e37.

[31] Ko JH, Kang YM, Yang JH, et al. Regulation of MMP and TIMP expression in synovial fibroblasts from knee osteoarthritis with flexion contracture using adenovirus-mediated relaxin gene therapy. *Knee*, 2019,26(2):317-329.

[32] Samuel CS, Li YF, Wang Y, et al. Functional crosstalk between angiotensin receptors (types 1 and 2) and relaxin family peptide receptor 1 (RXFP1): Implications for the therapeutic targeting of fibrosis. *Br J Pharmacol*, 2024,181(14):2302-2318.

[33] Mardhian DF, Storm G, Bansal R, et al. Nano-targeted relaxin impairs fibrosis and tumor growth in pancreatic cancer and improves the efficacy of gemcitabine *in vivo*. *J Control Release*, 2018,290:1-10.

[34] Goldman S, Shalev E. MMPs and TIMPs in ovarian physiology and pathophysiology. *Front Biosci*, 2004,9:2474-2483.

[35] Diaz EC, Briggs M, Wen Y, et al. Characterizing relaxin receptor expression and exploring relaxin's effect on tissue remodeling/fibrosis in the human bladder. *BMC Urol*, 2020,20(1):44.

[36] Bahadır Kilavuzoglu AE, Cosar CB, Bildirici I, et al. Estrogen- and progesterone-induced variation in corneal parameters according to hormonal status. *Eye Contact Lens*, 2018,44(Suppl 1):S179-S184.

[37] Naderan M, Jahanrad A. Topographic, tomographic and biomechanical corneal changes during pregnancy in patients with keratoconus: a cohort study. *Acta Ophthalmol*, 2017,95(4):e291-e296.

[38] Gatziofufas Z, Panos GD, Gkaragkani E, et al. Recurrence of keratoconus after deep anterior lamellar keratoplasty following pregnancy. *Int J Ophthalmol*, 2017,10(6):1011-1013.

[39] Oduwole OO, Huhtaniemi IT, Misrahi M. The roles of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone and testosterone in spermatogenesis and folliculogenesis revisited. *Int J Mol Sci*, 2021,22(23):12735.

[40] Curry TE Jr, Smith MF. Impact of extracellular matrix remodeling on ovulation and the folliculo-luteal transition. *Semin Reprod Med*, 2006,24(4):228-241.

[41] 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.

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

- [43] Barakat R, Oakley O, Kim H, et al. Extra-gonadal sites of estrogen biosynthesis and function. *BMB Rep*, 2016,49(9):488-496.
- [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] Prough RA, Clark BJ, Klinge CM. Novel mechanisms for DHEA action. *J Mol Endocrinol*, 2016,56(3):R139-R155.
- [46] Lu J, Shang XY, Zhong WG, et al. New insights of CYP1A in endogenous metabolism: a focus on single nucleotide polymorphisms and diseases. *Acta Pharm Sin B*, 2020,10(1):91-104.
- [47] Sharif R, Bak-Nielsen S, Sejersen H, et al. Prolactin-induced protein is a novel biomarker for keratoconus. *Exp Eye Res*, 2019,179:55-63.
- [48] Dammak A, Pastrana C, Martín-Gil A, et al. Oxidative stress in the anterior ocular diseases: diagnostic and treatment. *Biomedicines*, 2023,11(2):292.
- [49] Sharif R, Bak-Nielsen S, Hjortdal J, et al. Pathogenesis of Keratoconus: The intriguing therapeutic potential of Prolactin-inducible protein. *Prog Retin Eye Res*, 2018,67:150-167.
- [50] Fechtner RD, Khouri AS, Zimmerman TJ, et al. Anterior uveitis associated with latanoprost. *Am J Ophthalmol*, 1998,126(1):37-41.
- [51] McKay TB, Hjortdal J, Sejersen H, et al. Differential effects of hormones on cellular metabolism in keratoconus *in vitro*. *Sci Rep*, 2017,7:42896.
- [52] 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.
- [53] Stachon T, Stachon A, Hartmann U, et al. Urea, uric acid, prolactin and FT4 concentrations in aqueous humor of keratoconus patients. *Curr Eye Res*, 2017,42(6):842-846.
- [54] Anders P, Song XF, György B, et al. Effect of prolactin on normal and keratoconus human corneal stromal fibroblasts *in vitro*. *PLoS One*, 2021,16(4):e0249344.
- [55] Sauer N, Matkowski I, Bodalska G, et al. Prognostic role of prolactin-induced protein (PIP) in breast cancer. *Cells*, 2023,12(18):2252.
- [56] Urbaniak A, Jablonska K, Suchanski J, et al. Prolactin-induced protein (PIP) increases the sensitivity of breast cancer cells to drug-induced apoptosis. *Sci Rep*, 2023,13(1):6574.
- [57] Barrett AJ. Cathepsin D: the lysosomal aspartic proteinase. *Ciba Found Symp*, 1979(75):37-50.
- [58] Naderi A. Prolactin-induced protein in breast cancer. *Adv Exp Med Biol*, 2015,846:189-200.
- [59] Kabza M, Karolak JA, Rydzanicz M, et al. Collagen synthesis disruption and downregulation of core elements of TGF- β , Hippo, and Wnt pathways in keratoconus corneas. *Eur J Hum Genet*, 2017,25(5):582-590.
- [60] Debily MA, Marhomy SE, Boulanger V, et al. A functional and regulatory network associated with PIP expression in human breast cancer. *PLoS One*, 2009,4(3):e4696.
- [61] Karamichos D, Nicholas SE, Khan A, et al. Collagen crosslinking for keratoconus: cellular signaling mechanisms. *Biomolecules*, 2023,13(4):696.
- [62] Metovic J, Borella F, D'Alonzo M, et al. FOXA1 in breast cancer: a luminal marker with promising prognostic and predictive impact. *Cancers (Basel)*, 2022,14(19):4699.
- [63] Banaszak M, Górna I, Przysławski J. Zinc and the innovative zinc- α 2-glycoprotein adipokine play an important role in lipid metabolism: a critical review. *Nutrients*, 2021,13(6):2023.
- [64] Akoto T, Li JJ, Estes AJ, et al. The underlying relationship between keratoconus and down syndrome. *Int J Mol Sci*, 2022,23(18):10796.
- [65] Li XM, Zhang YP, Jia LL, et al. Downregulation of prolactin-induced protein promotes osteogenic differentiation of periodontal ligament stem cells. *Med Sci Monit*, 2021,27:e930610.
- [66] Priyadarsini S, Hjortdal J, Sarker-Nag A, et al. Gross cystic disease fluid protein-15/prolactin-inducible protein as a biomarker for keratoconus disease. *PLoS One*, 2014,9(11):e113310.
- [67] Weinreb RN, Lu A, Beeson C. Maternal corneal thickness during pregnancy. *Am J Ophthalmol*, 1988,105(3):258-260.
- [68] 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.
- [69] 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.
- [70] Feldman F, Bain J, Matuk AR. Daily assessment of ocular and hormonal variables throughout the menstrual cycle. *Arch Ophthalmol*, 1978,96(10):1835-1838.
- [71] Ghahfarokhi NA, Vaseghi A, Ghahfarokhi NA, et al. Evaluation of corneal thickness alterations during menstrual cycle in productive age women. *Indian J Ophthalmol*, 2015,63(1):30-32.
- [72] Keskin N, Cantürk S, Aydin S, et al. An objective method to determine corneal changes during menopause. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 2009,36(3):176-178.
- [73] Oliver KM, Walsh G, Tomlinson A, et al. Effect of the menstrual cycle on corneal curvature. *Ophthalmic Physiol Opt*, 1996,16(6):467-473.
- [74] Leach NE, Wallis NE, Lothringer LL, et al. Corneal hydration changes during the normal menstrual cycle—a preliminary study. *J Reprod Med*, 1971,6(5):201-204.
- [75] Kazama S, Kazama JJ, Ando N. Eye diseases in women. *Fukushima J Med Sci*, 2019,65(2):30-36.
- [76] Hashemi H, Heydarian S, Hooshmand E, et al. The prevalence and risk factors for keratoconus: a systematic review and meta-analysis. *Cornea*, 2020,39(2):263-270.
- [77] Torres-Netto EA, Randleman JB, Hafezi NL, et al. Late-onset progression of keratoconus after therapy with selective tissue estrogenic activity regulator. *J Cataract Refract Surg*, 2019,45(1):101-104.
- [78] Dutta D, Shivaprasad K, Ghosh S, et al. Adrenal myelolipoma with keratoconus: a novel clinical association. *Indian J Endocrinol Metab*, 2012,16(Suppl 2):S364-S366.
- [79] Mannis MJ, Ling JJ, Kyrillos R, et al. Keratoconus and personality—a review. *Cornea*, 2018,37(3):400-404.
- [80] 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.
- [81] Deshmukh R, Ong ZZ, Rampat R, et al. Management of keratoconus: an updated review. *Front Med*, 2023,10:1212314.