

慢性移植抗宿主病相关干眼的研究进展

张海琪 综述 张琪 审校

400000 重庆医科大学附属第一医院眼科

通信作者:张琪, Email: cqzqwxm@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.09.015

【摘要】 异基因造血干细胞移植术(HSCT)是目前治疗血液系统各种恶性或高危疾病的重要方法,而慢性移植抗宿主病(Chronic graft versus host disease, cGVHD)是移植术后的常见并发症,是影响患者长期生存和生活质量的主要因素。干眼是 cGVHD 患者最常见的眼部损害,其发病机制尚不完全清楚,其诊断和治疗方案也无统一的标准。本文主要从免疫细胞失调、细胞因子失衡、眼表结构及功能损害等方面综述了 cGVHD 患者干眼发病机制的研究进展,阐述了 cGVHD 患者干眼的临床表现和诊断标准,并总结了近年来关于 cGVHD 患者干眼治疗方案的最新研究。

【关键词】 干眼; 造血干细胞移植; 慢性移植抗宿主病

基金项目: 国家自然科学基金项目(81300754); 重庆市卫生计生委医学科研项目(2016MSXM003)

Research progress of dry eye secondary to chronic graft-versus-host disease Zhang Haiqi, Zhang Qi

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing Key Lab of Ophthalmology, Chongqing Eye Institute, Chongqing 400000, China

Corresponding author: Zhang Qi, Email: cqzqwxm@163.com

【Abstract】 Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is currently an important method for the treatment of malignant or severe conditions of hematogenous disorders. Chronic graft versus host disease (cGVHD) after allogeneic HSCT is the main factor affecting recipient lifespan and life-quality. Dry eye is the common ocular manifestation of cGVHD, of which the mechanism is not well-defined and the uniform diagnostic criteria as well as treatment strategies are still lacking. Here, we summarized the updates of the mechanism of dry eye secondary to cGVHD with respects of the imbalance in immunocytes, cytokines as well as the morphological and functional damages of ocular surface, and elaborated its clinical features, diagnostic criteria, and current emerging systemic and local treatments.

【Key words】 Dry eye; Hematopoietic stem cell transplantation; Graft versus host disease

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81300754); Chongqing Medical Research Project (2016MSXM003)

异基因造血干细胞移植术(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)是目前治疗血液系统疾病的重要治疗方法。移植抗宿主病(graft versus host disease, GVHD)是异基因 HSCT 的常见并发症,是影响 HSCT 治疗效果的主要障碍,移植的骨髓中免疫活性细胞因识别了移植受体的不同组织相容性抗原而增生分化,在受体内增生到一定程度后以受体的某些组织或器官作为靶目标进行免疫攻击,最终产生机体损害。GVHD 可分为急性型和慢性型两种类型。急性 GVHD 眼部受累并不常见,慢性 GVHD (chronic GVHD, cGVHD)常伴发眼部并发症。cGVHD 的发生涉及自体 and 异体复杂的免疫失调,是异基因 HSCT 术后非复发患者死亡的主要原因。慢性 GVHD

可造成多个器官和系统的损害,包括眼、口腔、胃肠道、皮肤、肝脏、关节和泌尿生殖道等。HSCT 术后大约 40% ~ 60% 的患者会出现干眼,严重影响患者与视力相关的生活质量^[1]。本文就异基因 HSCT 后 cGVHD 患者干眼的发病机制、临床表现、诊断和治疗的最新研究进展作一综述。

1 cGVHD 患者干眼的发病机制

为提高造血干细胞移植的成功率,需进行移植前预处理。血液系统疾病患者通常在移植术前接受大量的放射治疗和化学药物治疗以人为造成免疫抑制状态,防止术后排斥反应的发生。早期认为 cGVHD 的发生与移植前的预处理相关,HSCT 术

前放射治疗可能会加重 cGVHD 患者的眼部损害^[2]。近年来临床观察及动物实验发现,白血病患者组织抗原经抗原呈递细胞激活不同类型的免疫细胞,从而产生一系列免疫反应,导致受体组织或靶器官的损害,与 cGVHD 的发生相关。本研究主要从免疫细胞失调、细胞因子失衡、眼表结构及功能损害等方面研究 cGVHD 患者干眼发病机制。

1.1 免疫细胞失调

cGVHD 患者干眼的发病受多种 T 细胞亚群活化的影响。Finke 等^[3]通过给患者注射抗 T 细胞球蛋白(anti-human T lymphocyte globulin, ATG)发现,通过消耗供体 T 细胞或干扰其 T 细胞的激活均能减少 cGVHD 的发病率,从而证实了 T 细胞在 cGVHD 干眼中的重要作用。辅助性 T 细胞(T helper cells, Th)1 在急性 GVHD 中的作用已经得到了公认,但 Th1、Th2、Th17、调节性 T 细胞(regulatory t cells, Treg)在 cGVHD 中所起的作用仍然存在争议。Th1 细胞被认为是 cGVHD 的触发因素,但是移植前完全消除 Th1 细胞并不能完全抑制 GVHD 的发展。Treg 细胞是一类具有免疫抑制活性的 T 细胞亚群,在正常环境中,机体中的 Th17/Treg 细胞比例维持在一个相对稳定的范围内,当机体出现免疫炎症反应时,原始 T 细胞向 Th17 细胞转化,而相应的 Treg 细胞减少,导致 Th17/Treg 比例失衡,从而加重机体的免疫反应。Ratajczak 等^[4]认为 Th17/Treg 值可能是 GVHD 比较敏感的原位标志物。除 T 细胞外, B 细胞也被越来越多的证实在 cGVHD 的发病中起重要作用。Allen 等^[5]发现 cGVHD 患者外周血中的 B 细胞活化因子明显升高, B 细胞抗原受体(B cell receptor, BCR)具有较高的反应性, BCR 与外周抗原结合后产生更强烈的免疫反应,从而导致自身免疫反应。阻断 B 细胞下游的信号通路可减轻 cGVHD 的反应^[5-6], 抗 B 细胞药物利妥昔单抗的临床应用也直接证实了 B 细胞在 cGVHD 中发挥重要作用^[7]。

1.2 细胞因子失衡

近年来,细胞因子失衡在 cGVHD 患者干眼发病机制的研究中越来越被重视。有研究发现, cGVHD 模型鼠血清中 Th2 细胞分泌的白细胞介素(interleukin, IL)-4、IL-6 和 IL-10 明显升高,抑制 IL-6 信号通路可明显减弱 GVHD 的发展^[8]。另有研究认为, Th1 细胞分泌的肿瘤坏死因子、干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)和 IL-1 等细胞因子在 cGVHD 患者受累的皮肤和外周血中均显著升高。也有研究发现, IFN- γ 在 cGVHD 的发病机制中起保护作用,其与 IL-12 共同作用可降低 GVHD 的发病率^[9-10]。cGVHD 发生的不同时期所参与的细胞因子也不同。IFN- γ 低表达可能预示着早发的 cGVHD^[11]; Th2 相关细胞因子如 IL-4 的表达在迟发型 cGVHD 患者血清中降低^[12]。Abraham 等^[13]研究显示, IL-10 与 IL-2 协同作用可降低模型小鼠 cGVHD 的发生率,而当 IL-10 浓度降低时, IL-2 单独并不能发挥这种免疫保护作用。Th17 分泌的细胞因子如 IL-17、IL-21、IL-22 等可激活多种免疫因子及粘附分子,导致炎性细胞及炎症因子在靶器官及靶组织中聚集,从而导致组织器官的损害^[14]。

1.3 眼表结构及功能损害

cGVHD 患者长期的炎症状态可能导致了渐进性的眼部器

官损害,包括泪腺的纤维化、结膜杯状细胞的减少、睑板腺功能障碍、角膜损伤等。眼表结构及功能的损害以及泪液质和量的下降可最终导致 cGVHD 患者干眼的发生。cGVHD 患者的泪腺活检可见泪腺组织纤维增生,严重者可发生自发性泪腺导管阻塞,在泪腺腺泡周围可见 CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞、CD154⁺ T 细胞、单核细胞和表达 HLA-DR (human lymphocyte antigen-DR) 的基质纤维细胞等^[15-17]。Tatematsu 等^[18]研究发现,对比干燥综合征患者和正常人, GVHD 患者结膜化生明显增多,杯状细胞、微绒毛的质和量均减少,基底上层可见大量的 CD8⁺ T 细胞浸润。Ban 等^[19]应用角膜激光扫描共焦显微镜观察发现, cGVHD 患者睑板腺明显萎缩,腺泡、小导管、主导管和睑板腺开口明显纤维化。cGVHD 干眼患者的典型特征是细胞外基质的过度沉积和睑板腺的病理性纤维化,其主要发生机制可能是炎性细胞和成纤维细胞的相互作用。有研究发现角膜基质组织中金属蛋白酶 9 的表达上调和 CD68⁺ 巨噬细胞的聚集可能与 cGVHD 干眼患者角膜上皮损伤、变薄、溃疡甚至穿孔有关^[20]。

2 cGVHD 患者干眼的临床表现

cGVHD 患者干眼的主要表现为泪液基础分泌量和反射性分泌量减少、泪膜破裂时间缩短甚至结膜表面无完整泪膜、泪膜破裂时间缩短等。中、重度干眼患者表现为结膜充血,睑结膜乳头状增生,瘢痕形成或睑球粘连,角膜上皮弥漫性点状荧光着色或上皮脱落,丝状角膜病等症状,导致患者明显的眼部不适和视力下降。重度干眼患者若症状控制不良,易形成角膜溃疡,甚至导致角膜穿孔,严重者可完全丧失视功能,给患者的生存质量造成极大的影响^[21]。Pezzotta 等^[22]对 cGVHD 患者进行随访发现,除了生存时间,干眼是降低存活患者生活质量的主要原因;同时该研究还发现视觉相关的生活质量与患者教育水平、职位、基础疾病和放射治疗等相关,泪液分泌及泪膜破裂时间与视功能呈负相关。Kheirkhah 等^[23]应用角膜激光扫描共焦显微镜发现,免疫性干眼患者,如干燥综合征和 GVHD 等的树突状细胞的大小和密度均较一般干眼患者增加。另有研究采用角膜激光扫描共焦显微镜观察发现, cGVHD 干眼患者树突状细胞浸润、神经纤维等指标能有效反映干眼的严重程度,但不能反映疾病的全身反应过程^[24]。Shikari 等^[25]研究发现 HSCT 术后眼部 GVHD 的发病时间受供体与受体的基因相合性影响,大多数眼部损害发生于全身损害之后,但仍有少数患者眼部损害发生在全身损害之前或者独立存在,表明利用眼部随访可以提示全身尚未察觉的损伤,包括硬皮病、干燥综合征、原发性胆汁性肝硬化、闭塞性细支气管炎及免疫性血细胞减少等。睑板腺的损失可造成睑脂异常、泪液脂质层异常,继而发生干眼^[26]。Engel 等^[27]研究发现 HSCT 术后 GVHD 患者睑板腺损伤程度明显强于未发生 GVHD 患者,睑板腺检查可纳入 HSCT 术后患者随访中的常规检查,但睑板腺的损失是否可以作为一种对 cGVHD 眼部损害的预测仍需进一步研究证实。

3 cGVHD 患者干眼的诊断

cGVHD 患者干眼的诊断目前国内外尚无统一的标准,大

多采用先诊断 cGVHD 再诊断干眼的方法。2014 年美国血液学会验证并修正了 cGVHD 的诊断标准,其内容为异基因 HSCT 或者供体淋巴细胞输注后患者出现至少 1 种 cGVHD 的诊断性表现(皮肤异色病、苔藓样改变等),或至少 1 种特征性症状(干眼、指甲营养不良、皮肤色素脱失及口腔干燥等),或伴有同一或其他器官 cGVHD 辅助检查(活检病理、实验室检查及肺功能实验等)阳性,可诊断为 cGVHD^[28]。2013 年由中华医学会眼科分会角膜病学组提出的《干眼临床诊疗专家共识》中制订了干眼的诊断标准^[29],即:(1)有干燥感、异物感、烧灼感、疲劳感、不适感、视力波动等主观症状之一和泪膜破裂时间 ≤ 5 s 或 Schirmer I 试验(无表面麻醉) ≤ 5 mm/5 min,可诊断干眼;(2)有上述主观症状之一和 5 s \leq 泪膜破裂时间 ≤ 10 s 或 Schirmer I 试验(无表面麻醉) ≤ 10 mm/5 min 时,同时角膜荧光素染色阳性,可诊断干眼。

近年来随着对干眼诊疗的日益重视,辅助诊断的方法不断更新。有研究发现 cGVHD 干眼患者结膜上皮细胞中的 IL-6、IL-9、IL-10、趋化因子配体(chemokine ligand, CCL)24、CCL18、CCL2、IFN- γ 显著上调,表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)下调,这些因子或将成为 cGVHD 患者干眼的诊断标志物^[30-39]。患者异基因 HSCT 术后的眼部随访相比于其他随访更加便捷、无创、经济,将为移植术后 GVHD 的早期诊断、早期治疗提供可能。

4 慢性移植抗宿主病患者干眼的治疗

目前 cGVHD 患者干眼的治疗分为两部分,一方面是 cGVHD 的全身治疗,另一方面是干眼的局部治疗。GVHD 患者的干眼及角膜病变的发生率较高,角膜溶解甚至穿孔的风险增高,干眼局部治疗的同时兼顾全身的系统性治疗以及与血液科的联合治疗十分必要^[21,40]。

4.1 cGVHD 患者干眼的全身治疗

cGVHD 目前的一线治疗药物是糖皮质激素,2009 年 cGVHD 临床实践共识会议上对 cGVHD 的糖皮质激素治疗达成了共识,原则是采用泼尼松(起始剂量 1 mg/kg/d),常联合钙调磷酸酶抑制剂治疗,但其不良作用较多。抗炎在干眼的治疗中至关重要,Villani 等^[41]应用激光扫描共焦显微镜发现,干眼患者糖皮质激素使用量与树突状细胞的密度和眼表疾病指数评分正相关。阿仑单抗对难治性 cGVHD 的进展有明显的抑制作用^[42]。Weng 等^[43]使用骨髓间充质干细胞联合全身免疫抑制剂治疗难治性 cGVHD 可有效降低全身免疫抑制剂的剂量,并能降低全身免疫抑制剂的不良反应。输注供体 Treg 也有助于 cGVHD 的治疗和预防^[44]。Koreth 等^[45]研究发现低剂量的 IL-2 可降低对糖皮质激素耐药 cGVHD 患者的糖皮质激素用量,并可改善疾病的临床症状。目前各种药物联合应用已取得一定进展,但更精准更有效的治疗还需更深入的研究。

4.2 cGVHD 患者干眼的局部治疗

cGVHD 患者干眼传统的治疗方法包括人工泪液点眼、非甾体类抗炎药点眼、糖皮质激素点眼、自体血清点眼、配戴角膜绷带镜、泪小点栓塞术等^[29]。近年来,各种治疗干眼的传统

方法不断完善,新型治疗方式也相继出现。近年研究发现,环孢菌素 A(cyclosporine A, CsA)眼液可明显改善中重度干眼患者的症状和体征,且能明显降低 IL-6、整合素 α L 抗体和 HLA-DR 等眼表炎症因子的表达,其疗效与单次剂量无关,适当增加点药次数能增加其疗效^[46-48]。美国食品药品监督管理局已批准 0.5 g/L CsA 滴眼液在重度干眼患者的长期使用,目前通过内皮镜检测尚未发现其长期使用对患者角膜内皮造成损伤。另一种 1 g/L CsA 阳离子乳剂已进入临床研究阶段,其对于眼角膜受损的症状缓解比例提高,耐受性良好^[49-51]。他克莫司(FK506)全身应用于 cGVHD 的疗效已被证实,但因其长期使用可造成全身不良反应,研究者开始逐渐关注 FK506 的局部应用。有研究发现质量分数 0.03% 他克莫司眼液可明显控制 GVHD 患者和对糖皮质激素耐药的眼前节炎症患者结膜和角膜的炎症^[52-53]。血小板裂解产物局部点眼对 cGVHD 患者干眼症状也有较好的疗效^[54]。血清中的多种抗炎因子对 cGVHD 干眼的疗效显著,自体血清点眼对眼表症状和体征等有明显改善作用^[55]。重链透明质酸(heavy chain-hyaluronan, HC-HA)/穿透素(pentraxin 3, PTX3)具有抗炎及抑制瘢痕形成的作用,其皮下或结膜下注射或可抑制 cGVHD 患者干眼的炎症反应^[56]。

另有研究发现配戴巩膜镜和角膜绷带镜有利于改善 cGVHD 患者干眼症状、提高视力、修复眼表,可改善约 50% 患者的眼部症状^[57-59]。随着对 cGVHD 患者干眼发病机制的不断研究,睑板腺功能在干眼病程中的作用也不断被证实,各种睑板腺的治疗方法也为 cGVHD 患者干眼的治疗提供新的思路,通过加温、按摩、疏通睑板腺等治疗后可明显改善患者症状、延长泪膜破裂时间和增加泪膜脂质层厚度^[60]。

5 展望

随着异基因 HSCT 成功率不断提高,患者生存时间延长,减少移植术后非复发死亡率和提高患者生存质量具有越来越重要的意义。作为 cGVHD 在眼部常见的症状,干眼可为疾病的早期发现和及时治疗提供重要线索。目前关于 cGVHD 患者干眼诊治的深入研究很少,随着对眼部 GVHD 发病机制研究的不断深入以及 cGVHD 干眼动物模型的建立,未来有望从源头上治疗 cGVHD 患者干眼,进一步提高患者的生存质量。

参考文献

- [1] Riemens A, Te BLC, Kalinina AV, et al. Impact of ocular graft-versus-host disease on visual quality of life in patients after allogeneic stem cell transplantation: questionnaire study [J]. *Acta Ophthalmol*, 2014, 92(1): 82-87. DOI: 10.1111/aos.12047.
- [2] Kinori M, Bielora B, Souroujon D, et al. Ocular complications in children after hematopoietic stem cell transplantation without total body irradiation [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2015, 253(8): 1397-1402. DOI: 10.1007/s00417-015-2964-8.
- [3] Finke J, Bethge WA, Schmoor C, et al. Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in haematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a randomised, open-label, multicentre phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(9): 855-864. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70225-6.

- [4] Ratajczak P, Janin A, de Larour R P, et al. IDO in human gut graft-versus-host disease [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2012, 18 (1) : 150-155. DOI:10.1016/j.bbmt.2011.08.002.
- [5] Allen JL, Tata PV, Fore MS, et al. Increased BCR responsiveness in B cells from patients with chronic GVHD [J]. *Blood*, 2014, 123 (13) : 2108-2115. DOI:10.1182/blood-2013-10-533562.
- [6] Jin H, Ni X, Deng R, et al. Antibodies from donor B cells perpetuate cutaneous chronic graft-versus-host disease in mice [J]. *Blood*, 2016, 127 (18) : 2249-2260. DOI:10.1182/blood-2015-09-668145.
- [7] Gillissen MA, de Jong G, Levie SE, et al. AML relapse after rituximab treatment for GvHD: crucial role for B cells in GvL responses [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2016, 51 (9) : 1245-1248. DOI: 10.1038/bmt.2016.90.
- [8] Le HD, Matsushita T, Jin G, et al. IL-6 blockade attenuates the development of murine sclerodermatous chronic graft-versus-host disease [J]. *J Invest Dermatol*, 2012, 132 (12) : 2752-2761. DOI: 10.1038/jid.2012.226.
- [9] Wang H, Yang YG. The complex and central role of interferon- γ in graft-versus-host disease and graft-versus-tumor activity [J]. *Immunol Rev*, 2014, 258 (1) : 30-44. DOI:10.1111/immr.12151.
- [10] Zhao K, Ruan S, Yin L, et al. Dynamic regulation of effector IFN- γ -producing and IL-17-producing T cell subsets in the development of acute graft-versus-host disease [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13 (2) : 1395-1403. DOI:10.3892/mmr.2015.4638.
- [11] Rozmus J, Schultz KR, Wynne K, et al. Early and late extensive chronic graft-versus-host disease in children is characterized by different Th1/Th2 cytokine profiles: findings of the Children's Oncology Group Study ASCT0031 [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2011, 17 (12) : 1804-1813. DOI:10.1016/j.bbmt.2011.05.011.
- [12] Fowler DH, Odom J, Steinberg SM, et al. Phase I clinical trial of costimulated, IL-4 polarized donor CD4⁺ T cells as augmentation of allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2006, 12 (11) : 1150-1160. DOI: 10.1016/j.bbmt.2006.06.015.
- [13] Abraham S, Guo H, Choi JG, et al. Combination of IL-10 and IL-2 induces oligoclonal human CD4 T cell expansion during xenogeneic and allogeneic GVHD in humanized mice [J/OL]. *Heliyon*, 2017, 3 (4) : e00276 [2018-04-21]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5382148/>. DOI:10.1016/j.heliyon.2017.e00276.
- [14] Teshima T. Th1 and Th17 join forces for acute GVHD [J]. *Blood*, 2011, 118 (18) : 4765-4767. DOI:10.1182/blood-2011-09-377325.
- [15] Arain MA, Niazi MK, Khan MD, et al. Frequency of ocular manifestations of chronic graft versus host disease [J]. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 2010, 22 (1) : 80-83.
- [16] Ogawa Y, Kuwana M, Yamazaki K, et al. Periductal area as the primary site for T-cell activation in lacrimal gland chronic graft-versus-host disease [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 44 (5) : 1888-1896.
- [17] Ritchie D, Seconi J, Wood C, et al. Prospective monitoring of tumor necrosis factor alpha and interferon gamma to predict the onset of acute and chronic graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2005, 11 (9) : 706-712. DOI:10.1016/j.bbmt.2005.05.015.
- [18] Tatematsu Y, Ogawa Y, Shimmura S, et al. Mucosal microvilli in dry eye patients with chronic GVHD [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2012, 47 (3) : 416-425. DOI:10.1038/bmt.2011.89.
- [19] Ban Y, Shimazaki-Den S, Tsubota K, et al. Morphological evaluation of meibomian glands using noncontact infrared meibography [J]. *Ocul Surf*, 2013, 11 (1) : 47-53. DOI:10.1016/j.jtos.2012.09.005.
- [20] Inagaki E, Ogawa Y, Matsumoto Y, et al. Four cases of corneal perforation in patients with chronic graft-versus-host disease [J]. *Mol Vis*, 2011, 17 : 598-606.
- [21] Mohammadpour M, Maleki S, Hashemi H, et al. Recurrent corneal perforation due to chronic graft versus host disease; a clinicopathologic report [J]. *J Ophthalmic Vis Res*, 2016, 11 (1) : 108-111. DOI:10.4103/2008-322X.180705.
- [22] Pezzotta S, Rossi GC, Scudeller L, et al. A cross-sectional study on vision-related quality of life in patients with ocular GvHD [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2015, 50 (9) : 1224-1226. DOI: 10.1038/bmt.2015.24.
- [23] Kheirkhah A, Rahimi DR, Cruzat A, et al. Corneal epithelial immune dendritic cell alterations in subtypes of dry eye disease; a pilot *in vivo* confocal microscopic study [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56 (12) : 7179-7185. DOI:10.1167/iovs.15-17433.
- [24] Kheirkhah A, Qazi Y, Arnoldner MA, et al. *In vivo* confocal microscopy in dry eye disease associated with chronic graft-versus-host disease [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57 (11) : 4686-4691. DOI:10.1167/iovs.16-20013.
- [25] Shikari H, Amparo F, Saboo U, et al. Onset of ocular graft-versus-host disease symptoms after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Cornea*, 2015, 34 (3) : 243-247. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000340.
- [26] 梁庆丰, 杜向红, 苏远东, 等. 不同类型干眼患者泪膜脂质层厚度及其与临床特征的关系 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2018 (2) : 124-129. DOI:10.3760/cma.i.issn.2095-0160.2018.02.010.
- [27] Liang QF, Du XH, Su YD, et al. Lipid layer thickness of tear film and its association with clinical characteristics in different types of dry eye patient [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2018 (2) : 124-129. DOI: 10.3760/cma.i.issn.2095-0160.2018.02.010.
- [28] Engel LA, Wittig S, Bock F, et al. Meibography and meibomian gland measurements in ocular graft-versus-host disease [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2015, 50 (7) : 961-967. DOI:10.1038/bmt.2015.72.
- [29] Socié G, Ritz J. Current issues in chronic graft-versus-host disease [J]. *Blood*, 2014, 124 (3) : 374-384. DOI: 10.1182/blood-2014-01-514752.
- [30] 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) [J]. *中华眼科杂志*, 2013, 49 (1) : 73-75. DOI:10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2013.020.
- [31] Jacobson CA, Sun L, Kim HT, et al. Post-transplantation B cell activating factor and B cell recovery before onset of chronic graft-versus-host disease [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20 (5) : 668-675. DOI:10.1016/j.bbmt.2014.01.021.
- [32] Greinix H T, Kuzmina Z, Weigl R, et al. CD19+CD21low B cells and CD4+CD45RA+CD31+ T cells correlate with first diagnosis of chronic graft-versus-host disease [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21 (2) : 250-258.
- [33] Buxbaum NP, Farthing DE, Maglakelidze N, et al. *In vivo* kinetics and nonradioactive imaging of rapidly proliferating cells in graft-versus-host disease [J]. *JCI Insight*, 2017, 2 (12) . DOI: 10.1172/jci.insight.92851.
- [34] Koprowski R, Tian L, Oleczyk P. A clinical utility assessment of the automatic measurement method of the quality of Meibomian glands [J]. *Biomed Eng Online*, 2017, 16 (1) : 82. DOI: 10.1186/s12938-017-0373-4.
- [35] Kojima T, Ishida R, Dogru M, et al. A new noninvasive tear stability analysis system for the assessment of dry eyes [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004, 45 (5) : 1369-1374.
- [36] Finis D, Pischel N, Schrader S, et al. Evaluation of lipid layer thickness measurement of the tear film as a diagnostic tool for Meibomian gland dysfunction [J]. *Cornea*, 2013, 32 (12) : 1549-1553. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3182a7f3e1.
- [37] Gilbard JP, Farris RL, Santamaria J. Osmolarity of tear microvolumes in keratoconjunctivitis sicca [J]. *Arch Ophthalmol*, 1978, 96 (4) : 677-681.
- [38] Schargus M, Meyer-ter-Vehn T, Menrath J, et al. Correlation between tear film osmolarity and the disease score of the international chronic ocular graft-versus-host-disease consensus group in hematopoietic stem cell transplantation patients [J]. *Cornea*, 2015, 34 (8) : 911-916. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000494.
- [39] Martínez-Carrasco R, Sánchez-Abarca LI, Nieto-Gómez C, et al. Assessment of dry eye in a GVHD murine model: Approximation through tear osmolarity measurement [J]. *Exp Eye Res*, 2017, 154 : 64-69. DOI:10.1016/j.exer.2016.11.004.

- [39] Cocho L, Fernández I, Calonge M, et al. Gene expression-based predictive models of graft versus host disease-associated dry eye [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2015, 56 (8) : 4570-4581. DOI: 10.1167/iov.15-16736.
- [40] 刘祖国, 王华. 关注于眼慢性疾病管理体系的建设 [J]. 中华眼科杂志, 2018, 54 (2) : 81-83. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2018.02.001.
Liu ZG, Wang H. Focusing on the management of chronic dry eye disease [J]. Chin J ophthalmol, 2018, 54 (2) : 81-83. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2018.02.001.
- [41] Villani E, Garoli E, Termine V, et al. Corneal confocal microscopy in dry eye treated with corticosteroids [J]. Optom Vis Sci, 2015, 92 (9) : 290-295. DOI: 10.1097/OPX.0000000000000600.
- [42] Ruiz-Argüelles GJ, Gil-Beristain J, Magaña M, et al. Alemtuzumab-induced resolution of refractory cutaneous chronic graft-versus-host disease [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2008, 14 (1) : 7-9. DOI: 10.1016/j.bbmt.2007.09.013.
- [43] Weng JY, Du X, Geng SX, et al. Mesenchymal stem cell as salvage treatment for refractory chronic GVHD [J]. Bone Marrow Transplant, 2010, 45 (12) : 1732-1740. DOI: 10.1038/bmt.2010.195.
- [44] Di IM, Falzetti F, Carotti A, et al. Tregs prevent GVHD and promote immune reconstitution in HLA-haploidentical transplantation [J]. Blood, 2011, 117 (14) : 3921-3928. DOI: 10.1182/blood-2010-10-311894.
- [45] Koreth J, Matsuoka K, Kim HT, et al. Interleukin-2 and regulatory T cells in graft-versus-host disease [J]. N Engl J Med, 2011, 365 (22) : 2055-2066. DOI: 10.1056/NEJMoa1108188.
- [46] Zhou XQ, Wei RL. Topical cyclosporine A in the treatment of dry eye: a systematic review and meta-analysis [J]. Cornea, 2014, 33 (7) : 760-767. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000123.
- [47] Stonecipher KG, Torkildsen GL, Ousler GW, et al. The IMPACT study: a prospective evaluation of the effects of cyclosporine ophthalmic emulsion 0.05% on ocular surface staining and visual performance in patients with dry eye [J]. Clin Ophthalmol, 2016, 10 : 887-895. DOI: 10.2147/OPHT.S101627.
- [48] Dastjerdi MH, Hamrah P, Dana R. High-frequency topical cyclosporine 0.05% in the treatment of severe dry eye refractory to twice-daily regimen [J]. Cornea, 2009, 28 (10) : 1091-1096. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3181a16472.
- [49] Messmer EM. The pathophysiology, diagnosis, and treatment of dry eye disease [J]. Dtsch Arztebl Int, 2015, 112 (5) : 71-81; quiz 82. DOI: 10.3238/arztebl.2015.0071.
- [50] Versura P, Profazio V, Buzzi M, et al. Efficacy of standardized and quality-controlled cord blood serum eye drop therapy in the healing of severe corneal epithelial damage in dry eye [J]. Cornea, 2013, 32 (4) : 412-418. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3182580762.
- [51] Leonardi A, Van Setten G, Amrane M, et al. Efficacy and safety of 0.1% cyclosporine A cationic emulsion in the treatment of severe dry eye disease: a multicenter randomized trial [J]. Eur J Ophthalmol, 2016, 26 (4) : 287-296. DOI: 10.5301/ejo.5000779.
- [52] Zheng X, Zhang X, Liu X, et al. Patient with neuromyelitis optica spectrum disorder combined with Sjögren's syndrome relapse free following tacrolimus treatment [J]. Intern Med, 2014, 53 (20) : 2377-2380.
- [53] Ryu EH, Kim JM, Laddha PM, et al. Therapeutic effect of 0.03% tacrolimus ointment for ocular graft versus host disease and vernal keratoconjunctivitis [J]. Korean J Ophthalmol, 2012, 26 (4) : 241-247. DOI: 10.3341/kjo.2012.26.4.241.
- [54] Zallio F, Mazzucco L, Monaco F, et al. A single-center pilot prospective study of topical application of platelet-derived eye drops for patients with ocular chronic graft-versus-host disease [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2016, 22 (9) : 1664-1670. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.05.023.
- [55] Tahmaz V, Gehlsen U, Sauerbier L, et al. Treatment of severe chronic ocular graft-versus-host disease using 100% autologous serum eye drops from a sealed manufacturing system; a retrospective cohort study [J]. Br J Ophthalmol, 2017, 101 (3) : 322-326. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2015-307666.
- [56] Ogawa Y, He H, Mukai S, et al. Heavy chain-hyaluronan/pentraxin 3 from amniotic membrane suppresses inflammation and scarring in murine lacrimal gland and conjunctiva of chronic graft-versus-host disease [J]. Sci Rep, 2017, 7 : 42195. DOI: 10.1038/srep42195.
- [57] Rossi P, Delcampe A, Gueudry J, et al. Gas-permeable scleral lens for management of severe keratoconjunctivitis sicca secondary to chronic graft-versus-host disease [J]. J Fr Ophthalmol, 2015, 38 (9) : 793-799. DOI: 10.1016/j.jfo.2015.04.012.
- [58] Theophanous C, Irvine JA, Parker P, et al. Use of prosthetic replacement of the ocular surface ecosystem scleral lenses in patients with ocular chronic graft-versus-host disease [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2015, 21 (12) : 2180-2184. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.07.027.
- [59] Inamoto Y, Sun YC, Flowers ME, et al. Bandage soft contact lenses for ocular graft-versus-host disease [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2015, 21 (11) : 2002-2007. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.07.013.
- [60] Bilkhu PS, Naroo SA, Wolffsohn JS. Randomised masked clinical trial of the MGD Rx EyeBag for the treatment of meibomian gland dysfunction-related evaporative dry eye [J]. Br J Ophthalmol, 2014, 98 (12) : 1707-1711. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2014-305220.

(收稿日期: 2018-05-11 修回日期: 2018-07-25)

(本文编辑: 张宇)

读者 · 作者 · 编者

本刊对来稿中作者署名的著录要求

作者向本刊投稿时署名应符合以下条件: (1) 参与课题的选题和实验设计, 参与实验资料的收集、分析和论证。 (2) 参与论文的起草或能够对论文中的方法学或关键部分进行修改。 (3) 能对审稿专家和编辑提出的修改意见进行核修, 能够答辩并承担责任。仅参与筹得资金或收集资料者以及仅对科研小组进行一般管理者均不宜署名为作者。文中如有外籍作者, 应附外籍作者亲笔签名在本刊发表的同意函。集体署名的文章应于题名下列出署名单位, 于文末列出论文整理者的姓名, 并须明确该文的主要责任者。

作者署名的名次应按对论文贡献大小顺序排列于文题下方, 每篇论文须列出通信作者 1 名。如无特殊约定, 则视第一作者为通信作者。作者 (包括通信作者) 的署名及其排序应在投稿前由所有研究者共同讨论确定, 在编排过程中不宜变更或增减, 尤其是通信作者和前三名作者, 若确需变动者须提供所有署名作者的签名同意函并出示单位证明。有英文文题的论著和综述应有全部作者姓名的汉语拼音, 列于英文文题之下。

(本刊编辑部)