

## 眼部移植抗宿主病免疫机制的研究进展

邱媛 综述 洪晶 审校

北京大学第三医院眼科 100191

通信作者:洪晶,Email:hongjing1964@sina.com

**【摘要】** 眼部移植抗宿主病(GVHD)是同种异体造血干细胞移植后的常见并发症,严重危害患者的视力和生活质量。由于缺乏公认的客观诊断指标,多数眼部 GVHD 患者无法得到早期诊断和有效治疗。泪液细胞因子检测是一种简单、安全、可量化的非侵入性检查法,根据眼部 GVHD 疾病特点筛选特异性细胞因子作为疾病诊断的生物标志物是辅助眼部 GVHD 早期诊断和疾病监测的可行办法,也是本领域诊断性研究的探索热点。本文对眼部 GVHD 的诊断现状进行总结,从免疫反应过程、相关细胞因子以及当前眼部 GVHD 患者细胞因子检测的成果及局限性进行综述。

**【关键词】** 眼部移植抗宿主病;细胞因子;泪液;生物标志物

**基金项目:** 国家自然科学基金项目(81650027)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20210922-00528

### Insights into immune mechanisms of ocular graft-versus-host disease

Qiu Yuan, Hong Jing

Department of Ophthalmology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

Corresponding author: Hong Jing, Email: hongjing1964@sina.com

**【Abstract】** Ocular graft-versus-host disease (GVHD) is a major complication of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). However, the diagnostic criteria for ocular GVHD are controversial and mainly based on clinical experience. Objective and reliable diagnostic parameters for this disease are limited. As a result, most patients can not get early diagnosis and effective management. Tear cytokine profile analysis is a safe, convenient and noninvasive examination which reflects immune mechanisms of systemic and ocular diseases. Levels of certain cytokines in tear can serve as specific biomarkers of GVHD and thus have the potential to act as accurate diagnostic and prognostic tools. In this article, the current status of ocular GVHD diagnosis was summarized, the role of cytokines in immune mechanism and diagnosis of ocular GVHD were reviewed.

**【Key words】** Ocular graft-versus-host disease; Cytokine; Tears; Biomarker

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81650027)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-115989-20210922-00528

造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)是治疗多种血液系统恶性肿瘤的有效方法,美国每年有超过 20 000 例 HSCT 患者,根据中华骨髓库数据,我国 2019 年 HSCT 患者达 1 000 余例<sup>[1]</sup>。目前 HSCT 治疗有自体移植(干细胞取自患者本人)、异基因移植(干细胞取自其他人体)和同基因移植(干细胞来自同卵双胞胎)3 种<sup>[2]</sup>。在中国,以亲缘人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)不全相合供者和 HLA 全相合同胞供者,即异基因移植为主<sup>[3]</sup>。

移植抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)是异基因 HSCT 后特有的并发症,也是主要致死原因,分为急性(acute GVHD, aGVHD)和慢性(chronic GVHD, cGVHD)2 种,眼部是其重要的受累部位,严重影响患者的视力和生活质量。深入理解眼部 GVHD 的免疫机制,对于我们探寻可靠的眼部 GVHD 诊断

方法、监测疾病进展、寻找更有效的治疗手段具有重要临床意义。本文就眼部 GVHD 的基本免疫过程、相关细胞因子以及本领域研究的初步进展做一综述。

### 1 眼部 GVHD 的诊断现状

约 50% 的异基因 HSCT 患者会出现眼部症状<sup>[4]</sup>。其中,85% 以上的患者为眼部 cGVHD,主要表现为长期、顽固的干眼,裂隙灯显微镜下可见大量角膜点染、融合。如不及时治疗,病变可逐步进展为丝状角膜炎、角膜溃疡、角膜穿孔甚至引起眼内炎<sup>[5]</sup>。这种不适症状伴随患者终身,极大地影响患者的日常生活<sup>[6]</sup>。少部分患者为眼部 aGVHD,表现为短时间结膜充血、水肿,重者还可出现伪膜性结膜炎、角膜上皮脱落。眼部 aGVHD 是 cGVHD 的重要危险因素,患者也伴随着更严重的全

身反应和更高的死亡率<sup>[7]</sup>。

美国国立卫生院曾提出根据主观症状、泪膜破裂时间、角膜荧光素钠染色情况、结膜充血程度、Schirmer I 试验结果对该病进行综合评估的诊断建议<sup>[8-10]</sup>。然而上述所列出的症状和体征均无特异性,无法与干眼的诊断相鉴别。因此这一建议对临床诊断帮助不大。眼部 GVHD 是由移植 T 细胞识别宿主抗原而引起一系列反应的免疫相关性眼病<sup>[11-12]</sup>。但在现有的临床诊断标准中并没有体现免疫相关的任何指标,也缺乏诊断和评估疾病严重程度的客观炎症因子定量指标,患者难以得到正确诊断和有效治疗。

眼表免疫受多种蛋白分子调节,泪液蛋白的表达能反映眼表疾病的病理过程,因此可用以明确疾病发病机制、辅助疾病诊断、检测疾病的活动性、为疾病治疗提供基础。泪液蛋白检测已在干眼、青光眼、葡萄膜炎的发病机制和治疗研究中广泛应用<sup>[13]</sup>。

近年来,随着微量蛋白检测技术的发展,泪液蛋白检测可精确到 pg/ml 级别,常用的检测手段有酶联免疫吸附测定、膜微阵列分析和多重微珠阵列分析<sup>[13]</sup>。GVHD 反应过程受多种细胞因子和趋化因子调节,因此检测患者特定的泪液细胞因子是诊断并监测眼部 GVHD 病情变化的可行方法。目前,通过对眼部 GVHD 相关的泪液细胞因子进行筛选,发现了多种有诊断价值的因子。

## 2 眼部 GVHD 的免疫机制

GVHD 是同种异体 HSCT 后,供者淋巴细胞移植入免疫受损的宿主体内并大量增生、产生免疫效应的现象。细胞因子的升高为免疫反应提供了重要微环境,是引起 GVHD 的必要步骤。

### 2.1 眼部 aGVHD 反应的免疫机制

aGVHD 反应中有 3 个主要环节会引起大量正常细胞凋亡。在眼部,这一反应主要体现在泪腺和结膜。

第一阶段:组织直接损伤。在 HSCT 前,放疗、化疗等治疗恶性肿瘤的措施同时也损伤大量正常组织。受损的正常组织释放肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)并激活宿主抗原呈递细胞(antigen-presenting cells, APC),主要为中性粒细胞、巨噬细胞等固有免疫细胞,APC 进一步释放大量 TNF、白细胞介素(interleukin, IL)-1、IL-6,趋化因子 IL-8<sup>[14]</sup>。同时 APC 增加细胞间黏附分子(intercellular adhesion molecule, ICAM)-1、主要组织相容性复合体抗原(major histocompatibility complex, MHC)及共刺激分子的表达,做好将宿主抗原呈递给 T 细胞的准备<sup>[15]</sup>。

第二阶段:移植 T 细胞被激活。在第一阶段释放的细胞因子辅助下,移植 CD4<sup>+</sup>T 细胞循环至眼部,其淋巴细胞功能相关抗原-1 与 APC 的 ICAM-1 结合,T 细胞表面的 T 细胞受体识别经 APC 上 MHC 分子加工的宿主抗原而被激活,释放大

量 IL-2、IL-12,促进 CD4<sup>+</sup>T 细胞增生并大量分化为辅助性 T(helper T, Th)细胞<sup>[16-18]</sup>。

第三阶段:靶器官损伤。Th1 的效应细胞和细胞因子产生级联反应、直接损伤靶器官造成正常细胞凋亡。Th1 的效应细胞包括 CD8<sup>+</sup>T 细胞、细胞毒 T 淋巴细胞和自然杀伤细胞,引起溶细胞反应;Th1 的可溶性分子包括:穿孔素和促炎细胞因子干扰素(interferon, IFN)- $\gamma$ 、IL-1、TNF- $\alpha$  和一氧化氮<sup>[16,19]</sup>。

aGVHD 主要由 Th1 细胞及其效应细胞和细胞因子介导,其他类型的 Th 细胞,即 Th2、Th17 和自然调节性 T(regulatory T cells, Treg)细胞(也叫 CD4+CD25+FoxP3+Treg 细胞)是保护性细胞,可避免 GVHD 反应失控<sup>[20]</sup>。

### 2.2 眼部 cGVHD 反应的免疫机制

cGVHD 的主要损伤机制为正常组织的纤维化。在眼部,泪腺的纤维化是引起干燥症状的主要原因。宿主胸腺组织在经受抗恶性肿瘤治疗、aGVHD 打击后受损,T 细胞的阴性选择出现障碍,大量自身反应性 T 细胞由中枢免疫器官进入外周<sup>[16]</sup>。因此 cGVHD 的表现类似自身免疫性疾病,如干燥综合征、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎和多发性硬化<sup>[21]</sup>。这一过程主要由 Th17 及其效应细胞和细胞因子介导。IL-6 和转移生长因子(transforming growth factor, TGF)- $\beta$  诱导 CD4<sup>+</sup>T 细胞向 Th17 细胞分化,Th17 细胞分泌 IL-17、IL-21 和 IL-22 并产生纤维化效应。还有研究在 cGVHD 的动物模型中发现,Th2 细胞及其相关细胞因子 IL-4、IL-10 和 TGF- $\beta$  也参与 cGVHD 的致病过程<sup>[19,22]</sup>。

表 1 总结了 GVHD 反应过程中的病因、参与反应的主要 CD4<sup>+</sup>T 细胞以及重要的细胞因子。在实际过程中,GVHD 反应更加复杂,除了经典 aGVHD 和 cGVHD 以外,相当一部分患者也可表现为迟发性 aGVHD 和在 cGVHD 基础上反复急性发作的重叠综合征<sup>[9]</sup>。

表 1 GVHD 的主要病理过程及细胞因子

病因	起始细胞因子	T 细胞分化	效应细胞和分子	结局
aGVHD: 正常组织损伤	IL-1、IL-6、TNF、IL-8、IL-2、IL-12	Th1 细胞	效应细胞:CD8 <sup>+</sup> T 细胞、淋巴毒细胞、NK 细胞、单核细胞、巨噬细胞 效应分子:穿孔素、溶细胞酶、TNF、IFN- $\gamma$ 、NO、IL-1	正常组织 凋亡
cGVHD: 胸腺阴性选择障碍	IL-6、TGF- $\beta$	Th17 细胞	效应分子:IL-17、IL-21、IL-22、TGF- $\beta$	正常组织 纤维化

注:GVHD:移植抗宿主病;aGVHD:急性移植抗宿主病;IL:白细胞介素;TNF:肿瘤坏死因子;Th:辅助性 T 细胞;NK:自然杀伤;IFN:干扰素;NO:一氧化氮;cGVHD:慢性移植抗宿主病;TGF:转化生长因子

## 3 GVHD 患者细胞因子的表达及其应用

Th1 和 Th17 相关的细胞因子和效应细胞在 GVHD 发病和病情进展过程中扮演着重要角色,Th2 参与其中但机制尚未明确。Th1 诱导 GVHD 初发、aGVHD 进展,这一过程中,Th2、Th17 对人体有保护作用,但 Th17、Th2 又是参与 cGVHD 病情进展的

主要细胞,相当一部分患者可同时表现急性和慢性特点,因此 GVHD 患者眼表的细胞因子实际变化非常复杂。为找出具有诊断 GVHD 价值的细胞因子、发现眼部 GVHD 的特有机制,大量研究通过对 Th1、Th2 和 Th17 相关的细胞因子及细胞表面黏附分子进行筛选,发现泪液中促炎因子 IL-1、IL-8、IL-6 和 IL-17 在 GVHD 的诊断中具有重要价值。

IL-1 由损伤角膜、结膜上皮细胞产生或单核巨噬细胞在 TNF 刺激下产生,作用于 T 细胞、B 细胞及上皮细胞,诱导 T 细胞和 B 细胞活化、增生,促进 IL-2、IL-6、IL-8 和 TNF- $\alpha$  产生。IL-1 受体拮抗剂天然存在于人体中,能拮抗 IL-1 的促炎作用<sup>[22]</sup>。IL-6 和 IL-8 由淋巴细胞、单核巨噬细胞分泌,也可由上皮、血管内皮细胞损伤或 IL-1、TNF 刺激产生<sup>[23]</sup>。IL-6 促进 B 细胞生成抗体,激活静止的 T 细胞、诱导其向 Th17 方向分化;IL-8 是白细胞趋化剂,作用于炎症细胞,使细胞定向游走到反应部位并损伤正常细胞<sup>[22-25]</sup>。IL-17 是由 Th17 细胞产生的致炎因子,诱导巨噬细胞聚集,进而促进正常组织纤维化<sup>[15,26]</sup>。

Cocho 等<sup>[27]</sup>对 22 例眼部 cGVHD 患者和 21 名健康对照的泪液进行细胞因子检测,发现 cGVHD 患者的泪液中 IL-1 受体拮抗剂、IL-8 水平较正常人显著升高,其中 IL-8 诊断眼部 cGVHD 的敏感性达 86.36%,特异性达 95.24%。同时研究者对 GVHD 患者和健康受检者行结膜印记细胞检查,发现 IL-8 基因表达是健康受检者的 6 倍以上。以这些细胞因子的浓度水平变化建立诊断模型能较好地地区分眼部 GVHD 患者、其他病因干眼患者以及正常人<sup>[26,28-29]</sup>。

Jung 等<sup>[25]</sup>对比分析了同种异体 HSCT 后诊断 cGVHD(出现全身任何部位的 cGVHD 均入组)的患者 30 例与未诊断 cGVHD 患者 14 例的泪液标本,发现前者的 IL-6、IL-17 $\alpha$  水平明显高于后者,且 IL-6 和 IL-17 $\alpha$  浓度变化与眼部表现一致。Cocho 等<sup>[22]</sup>对 25 例 HSCT 患者进行 4 年随访,最终有 8 例死亡、16 例出现全身 cGVHD(其中 10 例出现眼部症状);对患者移植前后泪液进行 IL-1 受体拮抗剂和 IL-6 水平检测发现,移植前泪液中 IL-6 水平升高显著增加患者死亡风险,而高水平的 IL-1 受体拮抗剂可降低患者眼部 GVHD 风险。

Kang 等<sup>[30]</sup>检测 7 例 GVHD、38 例干眼、51 例睑板腺功能障碍、33 例干燥综合征、5 例 Stevens-Johnson 综合征患者泪液中 IL-17 水平,发现 GVHD 患者 IL-17 水平明显高于其他患者,且在伴有全身疾病的 GVHD 患者中,泪液中 IL-17 水平与患者角膜上皮病变程度呈正相关,而无全身病变的单纯干眼、睑板腺功能障碍患者不存在此相关性。

综上,IL-1、IL-6、IL-8 和 IL-17 作为参与 GVHD 反应的重要因子,在患者泪液中的浓度显著升高。以这些细胞因子浓度作为诊断标准之一,可区分眼部 GVHD 和普通干眼,实现眼部 GVHD 早期诊断和治疗,利于患者的预后;同时这些泪液细胞因子浓度可反映局部及全身 GVHD 的严重程度,是监测疾病活动性的可靠指标,并在一定程度上预测患者的死亡风险。

除以上 4 种细胞因子以外,也有研究表明,泪液或血液中 IL-10、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  水平与眼部 GVHD 患者预后相关<sup>[22,25,31]</sup>。

有研究者对全身 aGVHD 患者的血浆进行检测分析发现,IL-6、

IL-8 浓度显著升高<sup>[14,32-33]</sup>。Abud 等<sup>[34]</sup>研究发现经他克莫司滴眼液治疗后的眼部 cGVHD 患者病情缓解,同时泪液中 ICAM-1 因子浓度显著降低。

受标本收集方法(泪液或眼表灌洗液)、标本类型(泪液或血液)、GVHD 患者临床资料差异(距离移植的时间、全身及眼部用药史、全身情况)及检测方法等多种因素影响,GVHD 患者中这些重要细胞因子的浓度可能与正常人无差异,因此细胞因子对 GVHD 诊断的价值仍存在争议。

虽然目前的研究还存在样本量不够大、检测结果有争议等不足,但仍能表明 GVHD 患者的泪液细胞因子分析可作为局部和全身疾病诊断、监测和预后评估的可靠指标。泪液细胞因子检测方法安全、简单、可靠,不仅能应用于眼部 GVHD,也可在其他免疫性眼表疾病的诊治中发挥作用。希望今后眼科医生和血液科医生增加合作,开展更大规模的临床研究,为 GVHD 的诊断提供更全面、科学的依据。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Balasubramaniam SC, Raja H, Nau CB, et al. Ocular graft-versus-host disease: a review [J]. *Eye Contact Lens*, 2015, 41(5): 256-261. DOI: 10.1097/ICL.000000000000150.
- [2] Espana EM, Shah S, Santhiago MR, et al. Graft versus host disease: clinical evaluation, diagnosis and management [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2013, 251(5): 1257-1266. DOI: 10.1007/s00417-013-2301-z.
- [3] Mohammadpour M. Progressive corneal vascularization caused by graft-versus-host disease [J]. *Cornea*, 2007, 26(2): 225-226. DOI: 10.1097/01.icc.0000243956.22275.8c.
- [4] O'Leary OE, Schoetzau A, Amruthalingam L, et al. Tear proteomic predictive biomarker model for ocular graft versus host disease classification [J/OL]. *Transl Vis Sci Technol*, 2020, 9(9): 3 [2021-10-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32879760>. DOI: 10.1167/tvst.9.9.3.
- [5] Giannaccare G, Pellegrini M, Bernabei F, et al. Ocular surface system alterations in ocular graft-versus-host disease: all the pieces of the complex puzzle [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2019, 257(7): 1341-1351. DOI: 10.1007/s00417-019-04301-6.
- [6] Inamoto Y, Valdés-Sanz N, Ogawa Y, et al. Ocular graft-versus-host disease after hematopoietic cell transplantation; Expert Review from the Late Effects and Quality of Life Working Committee of the Center for International Blood and Marrow Transplant Research and Transplant Complications Working Party of the European Society of Blood and Marrow Transplantation [J/OL]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25(2): e46-e54 [2021-10-12]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30481594>. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.11.021.
- [7] Allan EJ, Flowers ME, Lin MP, et al. Visual acuity and anterior segment findings in chronic graft-versus-host disease [J]. *Cornea*, 2011, 30(12): 1392-1397. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31820ce6d0.
- [8] Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2005, 11(12): 945-956. DOI: 10.1016/j.bbmt.2005.09.004.
- [9] Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21(3): 389-401. e1. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.12.001.
- [10] Ogawa Y, Kim SK, Dana R, et al. International Chronic Ocular Graft-versus-Host-Disease (GVHD) Consensus Group: proposed diagnostic criteria for chronic GVHD (Part I) [J/OL]. *Sci Rep*, 2013, 3: 3419 [2021-10-12]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24305504>. DOI: 10.



- 1038/srep03419.
- [11] Mirza N, Zierhut M, Korn A, et al. Graft versus self (GvS) against T-cell autoantigens is a mechanism of graft-host interaction[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, 113(48): 13827-13832. DOI: 10.1073/pnas.1609118113.
- [12] 洪晶, 邱媛. 移植抗宿主病的眼表损伤[J]. 中华眼科杂志, 2017, 53(10): 797-800. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2017.10.017.
- [13] 尚欢, 张纯. 青光眼与 Th1, Th2 相关细胞因子研究进展[J]. 中华实验眼科杂志, 2017, 35(11): 1052-1056. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.11.020.
- Shang H, Zhang C. Research progress of the related cytokines of Th1 and Th2 on glaucoma[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2017, 35(11): 1052-1056. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.11.020.
- [14] Levine JE, Logan BR, Wu J, et al. Acute graft-versus-host disease biomarkers measured during therapy can predict treatment outcomes; a Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network study[J]. Blood, 2012, 119(16): 3854-3860. DOI: 10.1182/blood-2012-01-403063.
- [15] Henden AS and Hill GR. Cytokines in graft-versus-host disease[J]. J Immunol, 2015, 194(10): 4604-4612. DOI: 10.4049/jimmunol.1500117.
- [16] Shikari H, Antin JH, Dana R. Ocular graft-versus-host disease: a review[J]. Surv Ophthalmol, 2013, 58(3): 233-251. DOI: 10.1016/j.survophthal.2012.08.004.
- [17] Herretes S, Ross DB, Duffort S, et al. Recruitment of donor T cells to the eyes during ocular GVHD in recipients of MHC-matched allogeneic hematopoietic stem cell transplants[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2015, 56(4): 2348-2357. DOI: 10.1167/iovs.14-15630.
- [18] Chen X, Meng X, Xu Y, et al. Cytokine and human leukocyte antigen (HLA) profile for graft-versus-host disease (GVHD) after organ transplantation[J/OL]. Eur J Med Res, 2016, 21(1): 38[2021-05-01]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27729070/. DOI: 10.1186/s40001-016-0232-y.
- [19] Hülsdünker J, Zeiser R. Insights into the pathogenesis of GvHD: what mice can teach us about man[J]. Tissue Antigens, 2015, 85(1): 2-9. DOI: 10.1111/tan.12497.
- [20] Yi T, Zhao D, Lin CL, et al. Absence of donor Th17 leads to augmented Th1 differentiation and exacerbated acute graft-versus-host disease[J]. Blood, 2008, 112(5): 2101-2110. DOI: 10.1182/blood-2007-12-126987.
- [21] 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.
- [22] Cocho L, Fernández I, Calonge M, et al. Prehematopoietic stem cell transplantation tear cytokines as potential susceptibility biomarkers for ocular chronic graft-versus-host disease[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2017, 58(11): 4836-4846. DOI: 10.1167/iovs.17-21670.
- [23] Fodor M, Facsó A, Rajnavölgyi E, et al. Enhanced release of IL-6 and IL-8 into tears in various anterior segment eye diseases[J]. Ophthalmic Res, 2006, 38(4): 182-188. DOI: 10.1159/000093068.
- [24] Chen YB, Cutler CS. Biomarkers for acute GVHD: can we predict the unpredictable? [J]. Bone Marrow Transplant, 2013, 48(6): 755-760. DOI: 10.1038/bmt.2012.143.
- [25] Jung JW, Han SJ, Song MK, et al. Tear cytokines as biomarkers for chronic graft-versus-host disease[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2015, 21(12): 2079-2085. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.08.020.
- [26] López-Miguel A, Tesón M, Martín-Montañez V, et al. Clinical and molecular inflammatory response in Sjögren syndrome-associated dry eye patients under desiccating stress[J]. Am J Ophthalmol, 2016, 161: 133-141. e1-2. DOI: 10.1016/j.ajo.2015.09.039.
- [27] Cocho L, Fernández I, Calonge M, et al. Biomarkers in ocular chronic graft versus host disease: tear cytokine-and chemokine-based predictive model[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2016, 57(2): 746-758. DOI: 10.1167/iovs.15-18615.
- [28] Tesón M, González-García MJ, López-Miguel A, et al. Influence of a controlled environment simulating an in-flight airplane cabin on dry eye disease[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013, 54(3): 2093-2099. DOI: 10.1167/iovs.12-11361.
- [29] López-Miguel A, Tesón M, Martín-Montañez V, et al. Dry eye exacerbation in patients exposed to desiccating stress under controlled environmental conditions[J]. Am J Ophthalmol, 2014, 157(4): 788-798. e2. DOI: 10.1016/j.ajo.2014.01.001.
- [30] Kang MH, Kim MK, Lee HJ, et al. Interleukin-17 in various ocular surface inflammatory diseases[J]. J Korean Med Sci, 2011, 26(7): 938-44. DOI: 10.3346/jkms.2011.26.7.938.
- [31] Riemens A, Stoyanova E, Rothova A, et al. Cytokines in tear fluid of patients with ocular graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation[J]. Mol Vis, 2012, 18: 797-802.
- [32] McDonald GB, Tabellini L, Storer BE, et al. Plasma biomarkers of acute GVHD and nonrelapse mortality: predictive value of measurements before GVHD onset and treatment[J]. Blood, 2015, 126(1): 113-120. DOI: 10.1182/blood-2015-03-636753.
- [33] Curtis LM, Datile MB 3rd, Steinberg SM, et al. Predictive models for ocular chronic graft-versus-host disease diagnosis and disease activity in transplant clinical practice[J]. Haematologica, 2015, 100(9): 1228-1236. DOI: 10.3324/haematol.2015.124131.
- [34] Abud TB, Amparo F, Saboo US, et al. A clinical trial comparing the safety and efficacy of topical tacrolimus versus methylprednisolone in ocular graft-versus-host disease[J]. Ophthalmology, 2016, 123(7): 1449-1457. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.02.044.

(收稿日期:2021-05-06 修回日期:2021-10-14)

(本文编辑:张宇 骆世平)

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,能够答疑并承担责任。(4)对论文的诚信负责。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的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)