

慢性移植物抗宿主病干眼相关生物标志物

王春苗 综述 张琪 审校

重庆医科大学附属第一医院眼科 眼科学重庆市市级重点实验室 重庆市眼科研究所, 重庆 400016

通信作者: 张琪, Email: cqzqwxm@163.com

【摘要】 异基因造血干细胞移植术(allo-HSCT)是治疗血液系统恶性及非恶性疾病常见的治疗方法,而 allo-HSCT 后常见慢性移植物抗宿主病(cGVHD)干眼等眼部并发症,严重影响患者的生存质量,严重者可能会导致角膜穿孔甚至盲。随着 allo-HSCT 技术不断成熟,移植人数逐渐增多、移植后患者生存时间延长,cGVHD 干眼的发生率也不断升高。目前对该病的发病机制、诊断及治疗方面的研究尚不完善,生物标志物的研究对其早期预防、诊断及治疗具有极其重要的作用。本文主要从泪腺、角结膜、睑板腺、泪液及外周血中 cGVHD 干眼的生物标志物研究进展做一综述。

【关键词】 干眼; 生物标志物; 造血干细胞移植; 慢性移植物抗宿主病

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82070935); 重庆市科卫联合医学科研项目(2019MSXM003)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20190121-00025

Biomarkers in ocular chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Wang Chunmiao, Zhang Qi

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing Key Lab of Ophthalmology, Chongqing Eye Institute, Chongqing 400016, China

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

[Abstract] Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is a common treatment for hematological malignant and non-malignant diseases. However, dry eye, ocular chronic graft-versus-host disease (cGVHD) and other common ocular complications related to cGVHD after allo-HSCT, can seriously affect the quality of life of patients, and may lead to corneal perforation or even blindness in severe cases. With the constant development of allo-HSCT, the incidence of cGVHD-related dry eye is on the rise with the increasing number of patients and the prolonged survival time after transplantation. The pathogenesis, diagnosis and treatment for the disease still remain poorly understood and studied. Biomarkers are of importance for the early prevention, diagnosis and active treatment of cGVHD-related dry eye at present. Progress of biomarkers for cGVHD-related dry eye after HSCT including lacrimal glands, cornea and conjunctiva, meibomian glands, tears and the peripheral blood were reviewed.

[Key words] Dry eye syndromes; Biomarkers; Hematopoietic stem cell transplantation; Chronic graft versus host disease

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82070935); Chongqing Medical Research Project (2019MSXM003)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20190121-00025

异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)是目前治疗血液系统恶性及非恶性疾病的常见治疗方法。慢性移植物抗宿主病(chronic graft-versus-host disease, cGVHD)是 allo-HSCT 术后常见的晚期并发症。cGVHD 干眼在移植术后发病率约为 40%~60%^[1-2],主要症状有眼干、眼红、眼痛、异物感、溢泪等,随着病情进展,可能会导致角膜穿孔甚至盲。随着 allo-HSCT 技术的不断成熟及移

植人数逐渐增多、术后患者生存时间延长,cGVHD 干眼的发生率也不断升高,严重者可迅速进展并致盲^[3],但目前对其发病机制、诊断及治疗方面的研究尚不完善。对于该病的生物学标志物筛选具有重要意义,本文主要从泪腺、角结膜、睑板腺、泪液及全身相关 cGVHD 干眼的生物标志物研究进展做一综述,以期为其早期诊断及早期治疗从而减缓疾病进展提供理论依据。

1 泪腺中相关生物标志物

泪腺位于眼眶外上方的泪腺窝内,是由腺小叶合并而成的葡萄状浆液腺,主要分泌泪液中的水液样成分^[3]。Sale 等^[4]于 1981 年根据患有 cGVHD 患者尸体泪腺病理检测结果推测患者泪腺的组织病理改变可能不是源于放射治疗、化学治疗或感染的影响,而是由一种慢性免疫炎症反应引起。泪腺病理改变主要表现为间质明显纤维化,成纤维细胞数量增多及免疫细胞浸润。

1.1 与纤维化相关的生物标志物

Ogawa 等^[5]对 5 例 cGVHD 患者泪腺进行活检发现,泪腺导管周围大量 CD4⁺ 成纤维细胞集聚,免疫细胞在导管周围集聚,主要是 T 淋巴细胞,而腺泡周围几乎无免疫细胞集聚,且腺泡区域成纤维细胞数量较少,组织纤维化程度较轻。由于该研究样本量少,且对照组为干燥综合征患者,未来需要大样本量、更加深入的研究来验证该实验结果。Ogawa 等^[6]研究还发现,泪腺间质中的成纤维细胞呈嵌合状态,且近一半成纤维细胞来自于供体。Yamane 等^[7]研究发现,体外培养的 cGVHD 模型小鼠的泪腺成纤维细胞呈纺锤形且相对较小,而正常小鼠成纤维细胞呈多形性,形态较大;同时 cGVHD 模型小鼠泪腺成纤维细胞高表达热休克蛋白(heat shock protein, HSP)47 及主要组织相容性复合体 II 类分子。上述研究均发现泪腺肌成纤维细胞低表达 α -平滑肌肌动蛋白(smooth muscle actin, SMA),推测病理性泪腺成纤维细胞来源于骨髓,且不能转化为肌成纤维细胞,并推测 α -SMA 低表达是 cGVHD 患者特有的特征^[5-7]。Yaguchi 等^[8]通过动物实验发现泪腺组织中导管和血管内皮可表达血管紧张素 II 1 型受体(angiotensin II type 1 receptor, AT1R)和血管紧张素 II 2 型受体(angiotensin II type 2 receptor, AT2R),间质成纤维细胞可表达血管紧张素 II、AT1R 和 AT2R,给予 AT1R 拮抗剂可降低成纤维细胞数量,推测肾素-血管紧张素系统可能参与 cGVHD 患者干眼的发生,AT1R 可能成为 cGVHD 治疗干预的靶点。成纤维细胞与纤维化密切相关,研究证实泪腺成纤维细胞特别是 CD34⁺ 成纤维细胞和 HSP47 阳性成纤维细胞增多是 cGVHD 干眼患者泪腺中具有特征性的改变^[9-10]。

1.2 与衰老相关的氧化应激标志物

cGVHD 干眼患者泪腺各组成细胞在炎症因子的不断刺激下,其表达的氧化应激标志物会发生改变。Kawai 等^[11]通过动物模型研究发现,cGVHD 干眼小鼠泪腺与老年小鼠泪腺从组织病理学到生物分子学方面都具有极大相似性,如大量的氧化损伤产物沉积在泪腺组织导管周围,而非腺泡细胞周围,泪腺组织导管周围浸润的细胞中线粒体发生肿胀及线粒体嵴减少,活性氧簇激活,炎性小体活化,产生白细胞介素(interleukin, IL)1、IL-18 等导致炎症和衰老的炎性因子,同时还在腺泡细胞中发现被视为衰老标志物的脂褐素沉积。有研究结果显示,HSCT 对造血干细胞长期复制的压力可能会加速衰老过程,导致端粒加速缩短^[12]。血管内皮细胞是 HSCT 后供体细胞或细胞毒性 T 细胞首先遇到的受体细胞^[13]。有报道, cGVHD

干眼患者泪腺血管中有多层基底层改变,这可能是血管内皮反复损伤与修复的结果^[5]。cGVHD 干眼模型鼠泪腺中血管内皮细胞的衰老标志物如 P16、P38 等呈阳性表达^[11]。上述各项研究表明,cGVHD 干眼早期泪腺即呈现出衰老的病理及生理表现。cGVHD 干眼的发生和发展与氧化应激导致的衰老相关,具体发病机制尚不清楚,上述生物标志物可能对该病的诊断及针对性治疗具有重要意义。

1.3 与自噬相关的自我降解生物标志物

自噬广泛存在于真核细胞内,是细胞在应对营养不足、生长因子缺乏或缺氧等状态的一种细胞内降解状态,将异常蛋白及细胞器运送到溶酶体内降解。VAMP8 属于 SNARE 蛋白家族,通过调控自噬过程中自噬体与溶酶体的结合来促进自噬完成。Fukui 等^[14]认为,在 cGVHD 发生早期,慢性炎症刺激泪腺 VAMP8 表达减少,影响泪液分泌泡的形成,导致干眼的发生。Treg 细胞在外周耐受和免疫稳态的维持中起着重要调控作用。Le Texier 等^[15]通过多种自噬小鼠模型发现 Treg 细胞通过抑制 mTORC1 和 c-Myc 途径维持 cGVHD 患者细胞内稳态。同时,在基因水平上,Hubbard-Lucey 等^[16]认为树突状细胞(dendritic cell, DCs)中的自噬基因 *Atg16L1* 表达缺乏可能导致溶酶体异常和泛素编辑酶表达降低,加速 GVHD 的恶化,为药物的靶向治疗提供了新的方向。

2 角膜及睑板腺中相关生物标志物

结膜上皮层的结膜杯状细胞为单细胞粘液腺,可分泌黏蛋白,在维持眼表健康中起着重要作用。Jabs 等^[17]发现 cGVHD 患者可从较轻的结膜充血、角膜上皮脱落进展到假膜性结膜炎。Tatematsu 等^[18]研究发现,cGVHD 干眼患者眼表杯状细胞减少,上皮化生严重,在结膜的基底面有大量的 CD8⁺ T 淋巴细胞浸润,结膜上皮细胞微绒毛减少,这些都可能是导致 cGVHD 干眼的危险因素。Kusne 等^[19]认为结膜瘢痕形成可指导评估干眼的严重程度。Eberwein 等^[20]认为人类白细胞抗原-DR 在上皮细胞的强阳性表达可能对 allo-HSCT 后一般排斥反应有一定的预测价值,但对 cGVHD 眼部表现的预测价值尚有限;相反,利用结膜印记细胞学检测 CD8⁺ 淋巴细胞对 cGVHD 眼部临床表现的预测有很大价值,这与 Tatematsu 等^[18]的研究结果相符。

角膜基质层神经纤维、DCs、免疫细胞在 cGVHD 干眼患者中有显著变化。Inagaki 等^[21]研究发现角膜基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)9 的表达增加和 CD68⁺ 巨噬细胞在角膜基质中集聚可能与 cGVHD 干眼患者角膜损伤、变性、溃疡甚至穿孔有关。He 等^[22]通过活体共聚焦显微镜检查发现 cGVHD 干眼患者角膜增生明显,神经排列紊乱且分支较多,同时浅基质层炎症细胞浸润增多。睑板腺是位于上下眼睑的皮脂腺,主要分泌泪液成分的脂质层,对维持眼表健康起着重要作用。研究报道睑板腺缺失是 cGVHD 患者干眼的重要因素^[23]。Ban 等^[24]通过活体共聚焦显微镜观察睑板腺的形态,发现 cGVHD 干眼患者睑板腺大量萎缩及纤维化,这可能是 cGVHD 患者干眼进展的重要影响因素。然而,也有研究发现

cGVHD 干眼患者中双眼严重程度存在不对称现象,且睑板腺缺失程度与结膜瘢痕化程度之间未见明显相关性^[19]。总体来说,cGVHD 干眼患者角结膜及睑板腺中的细胞、人白细胞抗原、角膜基质层神经纤维等的变化对干眼的诊断均有重要作用。

3 泪液中相关生物标志物

cGVHD 干眼患者均表现为泪液减少,眼表微环境受到破坏,从而影响患者视力、降低患者生活质量。泪液检测是一种简单安全的检查方法^[25],对 cGVHD 干眼患者泪液的研究有助于了解该病的发病机制并对其早期诊断和治疗有很好的指导价值。泪液的质/量异常、泪膜稳定性改变、泪液渗透压 (tear film osmolarity, TFO) 改变以及炎症反应都可导致患者出现干眼症状。

Lam 等^[26]研究发现干眼患者泪液中细胞因子及趋化因子均发生明显改变,并能反映疾病的严重程度。有研究显示泪液中表皮生长因子和 IP-10/CXCL10 升高对干眼患者眼表具有保护作用,而 IL-8/CXCL8 和 IL-1Ra 表达水平升高被认为是 cGVHD 干眼发生的危险因素^[27]。Cocho 等^[28]通过临床研究发现,HSCT 术前患者泪液中 fractalkine、IL-1Ra 和 IL-6 等的水平也可预测 cGVHD 干眼的发生,为其预防及治疗提供了潜在生物标志物。Riemens 等^[29]通过对 allo-HSCT 后的干眼患者及非干眼患者的泪液进行对比,发现 IL-6 和 γ 干扰素 (interferon- γ , IFN- γ) 在 cGVHD 干眼患者的泪液中表达升高,其中 IFN- γ 在疾病早期阶段升高,IL-6 表达水平在病程后期明显升高,提示 cGVHD 干眼发病可能与 IFN- γ 、IL-6 或相关细胞通路有关。Nair 等^[30]发现 cGVHD 干眼患者泪液中 IFN- γ 、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12AP70、IL-17A、MMP-9 及血管内皮生长因子等均升高。

Ban 等^[24]发现 HSCT 术后患者眼表泪膜脂质层的改变与干眼的发生有关。Kurpińska 等^[31]也发现儿童 HSCT 术后泪膜脂质层厚度的降低与干眼的发生及其严重程度显著相关。脂质层是泪液的重要组成部分,其对泪膜的稳定性至关重要,早期监测泪膜脂质层厚度为预防及治疗干眼提供了重要依据。

TFO 的变化也可预测患者干眼的严重程度。TFO 是指泪液中的晶体渗透压,其大小主要取决于泪液中钠离子的多少。TFO 的改变不仅会影响眼表各种细胞的形态及功能,还可能会诱发炎症反应,引起干眼的发生和发展。Berchicci 等^[32]发现 cGVHD 干眼患者 TFO 较正常人升高。对于 HSCT 术后干眼患者 TFO 的诊断阈值暂无公认标准。Berchicci 等^[32]认为 TFO 值大于 310 mOsm/L 是区分正常眼和 cGVHD 干眼的阈值。Tomlinson 等^[33]认为早期干眼患者 TFO 值大于 308 mOsm/L,中重度干眼患者 TFO 值大于 316 mOsm/L。Schargus 等^[34]认为 TFO 值大于 312 mOsm/L 可作为诊断 cGVHD 干眼的特征性指标,其敏感性为 91%,特异性为 82%。也有研究显示,cGVHD 干眼患者的 TFO 范围为 304~323 mOsm/L,差异主要与测量的方法、时间、工具、操作者等因素有关^[35-37]。

4 全身外周血相关生物标志物

作为一种由全身免疫功能紊乱引起的自身免疫性疾病,

cGVHD 干眼症状与全身免疫状态密切相关,全身免疫稳态的改变对干眼的发生产生重要的影响。

4.1 与固有免疫相关的生物标志物

固有免疫系统由物理屏障、生化屏障、固有免疫细胞和分子组成^[38]。自身免疫反应与固有免疫的过度激活密切相关。大量研究显示,cGVHD 患者外周血中 DCs、自然杀伤细胞、单核细胞数量增加^[39-42]。同时,有研究显示 cGVHD 患者血液中 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 4、TLR2 介导的核因子 κ B 信号传导途径参与了 cGVHD 干眼的发生,其可能预测 cGVHD 干眼的发生和进展^[43-44]。

4.2 与适应性免疫相关的生物标志物

适应性免疫在 cGVHD 的发病机制中起着决定性作用。研究发现供体 T 细胞的减少、患者血清中 CD45RO⁺CD4⁻CD8⁻T 细胞比例改变等均能提示 cGVHD 的发生^[45-46]。同时,与 B 淋巴细胞相关的信号通路的激活与 cGVHD 的发病密切相关^[47-49]。然而,目前对 cGVHD 干眼患者外周血的适应性免疫相关生物标志物研究极少,全身 cGVHD 的生物标志物为 cGVHD 干眼患者的研究提供了方向。

随着 allo-HSCT 技术的日益成熟,cGVHD 干眼已经成为影响患者生存时间及生存质量的重要因素,cGVHD 干眼生物标志物的发现将有助于其早期预防、早期诊断、早期治疗,并可能通过干眼的严重程度预测全身各器官系统 cGVHD 的发生。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- Berchicci L, Rabiolo A, Marchese A, et al. Ocular chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in an Italian referral center [J]. *Ocul Surf*, 2018, 16 (3) : 314-321. DOI: 10.1016/j.jtos.2018.04.001.
- Ogawa Y, Okamoto S, Wakui M, et al. Dry eye after haematopoietic stem cell transplantation [J]. *Br J Ophthalmol*, 1999, 83 (10) : 1125-1130. DOI: 10.1136/bjo.83.10.1125.
- Ogawa Y, Kawakami Y, Tsubota K. Cascade of inflammatory, fibrotic processes, and stress-induced senescence in chronic GVHD-related dry eye disease [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (11) : 6114 [2021-06-01]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34204098>. DOI: 10.3390/ijms22116114.
- Sale GE, Shulman HM, Schubert MM, et al. Oral and ophthalmic pathology of graft versus host disease in man: predictive value of the lip biopsy [J]. *Hum Pathol*, 1981, 12 (11) : 1022-1030. DOI: 10.1016/s0046-8177(81)80260-2.
- Ogawa Y, Yamazaki K, Kuwana M, et al. A significant role of stromal fibroblasts in rapidly progressive dry eye in patients with chronic GVHD [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001, 42 (1) : 111-119.
- Ogawa Y, Shimmura S, Dogru M, et al. Immune processes and pathogenic fibrosis in ocular chronic graft-versus-host disease and clinical manifestations after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Cornea*, 2010, 29 Suppl 1 : S68-77. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3181ea9a6b.
- Yamane M, Ogawa Y, Mukai S, et al. Functional role of lacrimal gland fibroblasts in a mouse model of chronic graft-versus-host disease [J]. *Cornea*, 2018, 37 (1) : 102-108. DOI: 10.1097/ICO.0000000000001411.
- Yaguchi S, Ogawa Y, Shimmura S, et al. Angiotensin II type 1 receptor antagonist attenuates lacrimal gland, lung, and liver fibrosis in a murine



- model of chronic graft-versus-host disease [J/OL]. PLoS One, 2013, 8(6) : e64724 [2021-05-18]. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23762250>. DOI: 10.1371/journal.pone.0064724.
- [9] Hallberg D, Stenberg K, Hanson C, et al. Conjunctival polyploid cells and donor-derived myofibroblasts in ocular GVHD [J]. Bone Marrow Transplant, 2016, 51(5) : 692-697. DOI: 10.1038/bmt.2015.347.
- [10] Ogawa Y, Kuwana M. Dry eye as a major complication associated with chronic graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation [J]. Cornea, 2003, 22(7 Suppl) : S19-27. DOI: 10.1097/00003226-200310001-00004.
- [11] Kawai M, Ogawa Y, Shimmura S, et al. Expression and localization of aging markers in lacrimal gland of chronic graft-versus-host disease [J]. Sci Rep, 2013, 3 : 2455. DOI: 10.1038/srep02455.
- [12] Wynn RF, Cross MA, Hatton C, et al. Accelerated telomere shortening in young recipients of allogeneic bone-marrow transplants [J]. Lancet, 1998, 351(9097) : 178-181. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)08256-1.
- [13] Biedermann BC, Sahner S, Gregor M, et al. Endothelial injury mediated by cytotoxic T lymphocytes and loss of microvessels in chronic graft versus host disease [J]. Lancet, 2002, 359(9323) : 2078-2083. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08907-9.
- [14] Fukui M, Ogawa Y, Mukai S, et al. Reduced expression of VAMP8 in lacrimal gland affected by chronic graft-versus-host disease [J/OL]. J Ophthalmol, 2017, 2017 : 1639012 [2021-05-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29098081/>. DOI: 10.1155/2017/1639012.
- [15] Le Texier L, Lineburg KE, Cao B, et al. Autophagy-dependent regulatory T cells are critical for the control of graft-versus-host disease [J/OL]. JCI Insight, 2016, 1(15) : e86850 [2021-05-20]. DOI: 10.1172/jci.insight.86850.
- [16] Hubbard-Lucey VM, Shono Y, Maurer K, et al. Autophagy gene *Atg16L1* prevents lethal T cell alloreactivity mediated by dendritic cells [J]. Immunity, 2014, 41(4) : 579-591. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.09.011.
- [17] Jabs DA, Wingard J, Green WR, et al. The eye in bone marrow transplantation. III. Conjunctival graft-vs-host disease [J]. Arch Ophthalmol, 1989, 107(9) : 1343-1348. DOI: 10.1001/archoph.1989.01070020413046.
- [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] Kusne Y, Temkit M, Khera N, et al. Conjunctival subepithelial fibrosis and meibomian gland atrophy in ocular graft-versus-host disease [J]. Ocul Surf, 2017, 15(4) : 784-788. DOI: 10.1016/j.jtos.2017.08.002.
- [20] Eberwein P, Issleib S, Böhringer D, et al. Conjunctival HLA-DR and CD8 expression detected by impression cytology in ocular graft versus host disease [J]. Mol Vis, 2013, 19 : 1492-1501.
- [21] 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.
- [22] He J, Ogawa Y, Mukai S, et al. *In vivo* confocal microscopy evaluation of ocular surface with graft-versus-host disease-related dry eye disease [J/OL]. Sci Rep, 2017, 7(1) : 10720 [2021-05-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28878217/>. DOI: 10.1038/s41598-017-10237-w.
- [23] Que L, Zhang X, Li M. Single-center retrospective study on meibomian gland loss in patients with ocular chronic graft-versus-host disease [J]. Eye Contact Lens, 2018, 44 Suppl 2 : S169-S175. DOI: 10.1097/ICL.0000000000000445.
- [24] Ban Y, Ogawa Y, Ibrahim OM, et al. Morphologic evaluation of meibomian glands in chronic graft-versus-host disease using *in vivo* laser confocal microscopy [J]. Mol Vis, 2011, 17 : 2533-2543.
- [25] 邱媛, 洪晶. 眼部移植植物抗宿主病免疫机制的研究进展 [J]. 中华实验眼科杂志, 2021, 39(11) : 1017-1020. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210922-00528.
- Qiu Y, Hong J. Insights into immune mechanisms of ocular graft-versus-host disease [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2021, 39(11) : 1017-1020. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210922-00528.
- [26] Lam H, Bleiden L, de Paiva CS, et al. Tear cytokine profiles in dysfunctional tear syndrome [J]. Am J Ophthalmol, 2009, 147(2) : 198-205. DOI: 10.1016/j.ajo.2008.08.032.
- [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] 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.
- [29] 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.
- [30] Nair S, Vanathi M, Mahapatra M, et al. Tear inflammatory mediators and protein in eyes of post allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients [J]. Ocul Surf, 2018, 16(3) : 352-367. DOI: 10.1016/j.jtos.2018.04.007.
- [31] Kurpińska M, Gorczyńska E, Owoc-Lempach J, et al. Assessment of lipid layer thickness of tear film in the diagnosis of dry-eye syndrome in children after the hematopoietic stem cell transplantation [J]. Klin Oczna, 2011, 113(4-6) : 136-140.
- [32] Berchicci L, Iuliano L, Miserocchi E, et al. Tear osmolarity in ocular graft-versus-host disease [J]. Cornea, 2014, 33(12) : 1252-1256. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000283.
- [33] Tomlinson A, Khanal S, Ramaesh K, et al. Tear film osmolarity: determination of a referent for dry eye diagnosis [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2006, 47(10) : 4309-4315. DOI: 10.1167/iovs.05-1504.
- [34] 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.
- [35] Khanal S, Tomlinson A, McFadyen A, et al. Dry eye diagnosis [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2008, 49(4) : 1407-1414. DOI: 10.1167/iovs.07-0635.
- [36] 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.
- [37] Na KS, Yoo YS, Hwang KY, et al. Tear osmolarity and ocular surface parameters as diagnostic markers of ocular graft-versus-host disease [J]. Am J Ophthalmol, 2015, 160(1) : 143-149. DOI: 10.1016/j.ajo.2015.04.002.
- [38] 何维. 医学免疫学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 2-4.
- [39] Botari CM, Nunes AJ, Souza MP, et al. Oral chronic graft-versus-host disease: analysis of dendritic cells subpopulations [J]. An Bras Dermatol, 2014, 89(4) : 632-637. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20142464.
- [40] Chan GW, Gorgun G, Miller KB, et al. Persistence of host dendritic cells after transplantation is associated with graft-versus-host disease [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2003, 9(3) : 170-176. DOI: 10.1053/bbmt.2003.50006.
- [41] Auletta JJ, Devine SM, Waller EK. Plasmacytoid dendritic cells in allogeneic hematopoietic cell transplantation: benefit or burden? [J] Bone Marrow Transplant, 2016, 51(3) : 333-343. DOI: 10.1038/bmt.2015.301.
- [42] Hakim FT, Memon S, Jin P, et al. Upregulation of IFN-inducible and damage-response pathways in chronic graft-versus-host disease [J]. J



Immunol, 2016, 197 (9) : 3490-3503. DOI: 10. 4049/jimmunol. 1601054.

[43] Weng J, Lai P, Geng S, et al. Role of Toll-like receptor 4 signaling in cutaneous chronic graft-versus-host disease[J]. Clin Transplant, 2015, 29(6) : 547-554. DOI:10. 1111/ctr. 12551.

[44] He C, Lai P, Weng J, et al. Toll-like receptor 2-mediated NF-κB inflammatory responses in dry eye associated with cGVHD [J]. Mol Vis, 2011, 17 : 2605-2611.

[45] 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.

[46] Hillhouse EE, Thiant S, Moutouou MM, et al. Double-negative T cell levels correlate with chronic graft-versus-host disease severity [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2019, 25 (1) : 19-25. DOI: 10. 1016/j. bbmt. 2018. 09. 008.

[47] Kong X, Zeng D, Wu X, et al. Tissue-resident PSGL1^{lo} CD4⁺ T cells promote B cell differentiation and chronic graft-versus-host disease-associated autoimmunity [J/OL]. J Clin Invest, 2021, 131 (1) : e135468 [2021-06-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32931481>. DOI:10. 1172/JCI135468.

[48] Poe JC, Jia W, Su H, et al. An aberrant NOTCH2-BCR signaling axis in B cells from patients with chronic GVHD [J]. Blood, 2017, 130(19) : 2131-2145. DOI:10. 1182/blood-2017-05-782466.

[49] 张海琪, 张琪. 慢性移植物抗宿主病相关干眼的研究进展 [J]. 中华实验眼科杂志, 2018, 36(9) : 728-732. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2018. 09. 015.

Zhang HQ, Zhang Q. Research progress of dry eye secondary to chronic graft-versus-host disease [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2018, 36 (9) : 728-732. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2018. 09. 015.

(收稿日期:2021-08-16 修回日期:2022-02-16)

(本文编辑:张宇 骆世平)

读者 · 作者 · 编者

眼科常用英文缩略语名词解释

- | | |
|---|---|
| AMD:年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration) | MTT:四甲基偶氮唑盐(methyl thiazolyl tetrazolium) |
| ANOVA:单因素方差分析(one-way analysis of variance) | NF:核转录因子(nuclear factor) |
| BUT:泪膜破裂时间(breakup time of tear film) | OCT:光相干断层扫描(optical coherence tomography) |
| DR:糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy) | OR:优势比(odds ratio) |
| EAU:实验性自身免疫性葡萄膜炎(experimental autoimmune uveitis) | PACG:原发性闭角型青光眼(primary angle-closure glaucoma) |
| EGF:表皮生长因子(epidermal growth factor) | PCR:聚合酶链式反应(polymerase chain reaction) |
| ELISA:酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assay) | RGCs:视网膜节细胞(retinal ganglion cells) |
| ERG:视网膜电图(electroretinogram) | POAG:原发性开角型青光眼(primary open angle glaucoma) |
| FFA:荧光素眼底血管造影(fundus fluorescein angiography) | RB:视网膜母细胞瘤(retinoblastoma) |
| FGF:成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor) | RPE:视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium) |
| GFP:绿色荧光蛋白(green fluorescent protein) | RNV:视网膜新生血管(retinal neovascularization) |
| IFN-γ:γ干扰素(interferon-γ) | RP:视网膜色素变性(retinitis pigmentosa) |
| IL:白细胞介素(interleukin) | S I t:基础泪液分泌试验(Schirmer I test) |
| IOL:人工晶状体(intraocular lens) | shRNA:小发夹 RNA(short hairpin RNA) |
| IRBP:光间受体视黄类物质结合蛋白(interphotoreceptor retinoid binding protein) | siRNA:小干扰 RNA(small interfering RNA) |
| LASIK:准分子激光角膜原位磨镶术(laser in situ keratomileusis) | α-SMA:α-平滑肌肌动蛋白(α-smooth muscle actin) |
| ICGA:吲哚菁绿血管造影(indocyanine green angiography) | TAO:甲状腺相关眼病(thyroid-associated ophthalmopathy) |
| LECs:晶状体上皮细胞(lens epithelial cells) | TGF:转化生长因子(transforming growth factor) |
| miRNA:微小 RNA(microRNA) | TNF:肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor) |
| MMP:基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase) | UBM:超声生物显微镜(ultrasound biomicroscope) |
| mTOR:哺乳动物类雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin) | VEGF:血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor) |
| | VEP:视觉诱发电位(visual evoked potential) |

欢迎订阅《中华实验眼科杂志》

《中华实验眼科杂志》为中国科技论文统计源期刊和中国中文核心期刊、中国科学引文数据库(CSCD)核心期刊,月刊,96面,每月10日出版,每期定价26元,邮发代号:36-13,国内外公开发行,欢迎到各地邮局订阅或直接与本刊编辑部联系订购。联系电话:0371-87160872。

(本刊编辑部)