

· 综 述 ·

调节性 T 细胞在干眼中的免疫调控作用相关研究

王慧凤¹ 综述 阮庆国² 谢立信¹ 审校¹山东第一医科大学附属眼科研究所 山东第一医科大学附属青岛眼科医院, 青岛 266071;²山东第一医科大学附属眼科研究所 山东省眼科学重点实验室-省部共建国家重点实验室培育基地, 青岛 266071

通信作者: 谢立信, Email: lixin_xie@hotmail.com

【摘要】 干眼是一种涉及眼表、泪腺及睑板腺的多因素疾病, 近年来其发病率逐渐升高并趋向于年轻化。干眼的主要特征是泪膜不稳定和泪液高渗透压导致的眼表炎症, 并且炎症与眼表的损害互为因果可形成恶性循环。在此过程中, 免疫相关的炎症反应发挥着关键作用。调节性 T 细胞 (Treg) 是一类具有免疫负调控功能的 T 细胞亚群, 与干眼的发生和发展密切相关, 可以作用于抗原提呈细胞、辅助性 T 细胞 1 (Th1)/Th17 从而抑制干眼的炎症反应。近年来研究表明, 在干眼中 Treg 的数量或功能存在缺陷, 并且与年龄、性别等干眼的危险因素密切相关。此外, 通过增加 Treg 的数量或促进其分化减轻干眼炎症反应为干眼的治疗提供了新策略。本文主要就 Treg 与干眼的相关性及其在干眼发病机制、治疗等方面中的相关研究进行综述。

【关键词】 调节性 T 细胞; 调节性/免疫; 干眼; 炎症/免疫; 免疫调控**基金项目:** 山东第一医科大学学术提升计划项目 (2019ZL001)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20190618-00268

Research of immunoregulation effects of regulatory T cells in dry eye diseaseWang Huifeng¹, Ruan Qingguo², Xie Lixin²¹Eye Institute of Shandong First Medical University, Qingdao Eye Hospital of Shandong First Medical University, Qingdao 266071, China; ²Eye institute of Shandong First Medical University, State Key Laboratory Cultivation Base, Shandong Provincial Key Laboratory of Ophthalmology, Qingdao 266071, China

Corresponding author: Xie Lixin, Email: lixin_xie@hotmail.com

【Abstract】 Dry eye disease is a multifactorial disease affecting the ocular surface, lacrimal glands and meibomian glands. Its incidence is gradually increasing and tends to occur in the younger. Its main features are ocular surface inflammation caused by tear film instability and high osmotic pressure of tears. Moreover, there is a vicious circle between inflammation and ocular surface damage. Immune-related inflammatory responses play a key role in this process. Regulatory T cell (Treg) is a subset of T cells with immunoregulatory functions, which are closely related to the occurrence and development of dry eye, and can inhibit the inflammation of dry eyes by acting on antigen-presenting cells and T helper cell (Th) 1/Th17. Recent studies have shown that Treg in dry eye is abnormal in number or function and closely related to the risk factors of dry eye such as age and gender. In addition, by increasing the number of Tregs and promoting their differentiation to alleviate inflammatory response can provide new treatment strategies in dry eye. The correlation between Treg and dry eye and its related research in the pathogenesis and treatment of dry eye were reviewed in this article.

【Key words】 Regulatory T cell; Regulatory/immunology; Dry eye; Inflammation/immunology; Immunoregulation**Fund program:** Academic Promotion Program of Shandong First Medical University (2019ZL001)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20190618-00268

干眼是以泪膜稳态失衡为主要特征并伴有眼部不适症状的多因素眼表疾病, 泪膜不稳定、泪液渗透性升高、眼表炎症与损伤及神经感觉异常是其主要的病理机制^[1]。近年来研究表明, 免疫介导的炎症反应在干眼的病理过程中发挥重要作用^[2], 泪液渗透压升高或泪膜不稳定会引起眼表炎症反应^[3],

并伴有致病性的 CD4⁺T 细胞浸润, 尤其是辅助性 T 细胞 17 (T helper cell 17, Th17) 和 Th1, 从而破坏免疫稳态造成泪腺功能单位受损。调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 能够通过抑制效应性 T 细胞的功能, 维持免疫稳态^[4], 其通过多种机制发挥免疫负调控作用来抑制干眼的炎症反应, 从而在干眼的发生和

发展及治疗中发挥重要作用。本文就 Treg 与干眼的相关性及其在干眼发病机制、治疗等方面中的相关研究进行综述。

1 Treg 概述

Treg 作为免疫稳态的调节细胞,在维持免疫耐受和控制免疫反应中发挥重要作用。根据 Treg 来源可分为胸腺来源的 Treg(thymus Treg, tTreg)、外周体内诱导的 Treg(peripheral Treg, pTreg)和体外诱导的 Treg(induced Treg, iTreg)。叉头蛋白 3(forkhead box protein 3, Foxp3)是调控 Treg 功能和发育的关键转录因子,对 Treg 发挥免疫抑制功能有不可或缺的作用。目前通常用 Foxp3 作为确定 Treg 存在的标记蛋白,除此之外还可采用 CD25、白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4)等。Treg 可通过 5 种不同的机制来调控免疫应答:(1)利用细胞表面分子如 CTLA-4、IL-2 受体发挥免疫抑制作用;(2)分泌 IL-10、TGF- β 等抑制效应性 T 细胞(T effector cell, Teff)的生物学功能;(3)释放穿孔素或颗粒酶等细胞毒性分子促进 Teff 凋亡^[5];(4)裂解胞外 ATP 等物质产生腺苷,促进 Teff 的胞内 cAMP 升高,进而干扰其代谢、增生与生物学功能^[6];(5)诱导耐受性树突状细胞(dendritic cell, DC)或抑制抗原提呈细胞(antigen present cell, APC)的成熟等发挥免疫抑制作用^[7]。

研究表明,Treg 具有可塑性和不稳定性。正常情况下,部分 Foxp3⁺T 细胞会出现 Foxp3 失表达的情况,此时细胞不再具有免疫抑制功能却表现出记忆细胞或效应细胞的表型和特征,或者是转变为 Th17 细胞,进而促进疾病的发展^[8]。当其处于淋巴细胞增生或 Th1、Th17 细胞极化的状态下,该转化过程会更明显^[9]。具有免疫抑制功能的 Foxp3⁺Treg 向促炎性 Th17 细胞的转化被认为是导致自身免疫性疾病发生的关键因素^[10]。

2 Treg 与干眼

2.1 Treg 与干眼的相关性

Treg 与多种自身免疫性疾病相关,如自身免疫性脑脊髓炎、多发性硬化、类风湿性关节炎等,此外与干眼的发生和发展也有密切的关系^[11]。研究表明,采用干燥应力环境诱导小鼠发生干眼,并将该小鼠中的 CD4⁺T 细胞过继转移至免疫缺陷的裸鼠,裸鼠则会出现干眼症状,而当过继转移至正常小鼠时则不会出现干眼症状;如果将上述正常受体小鼠体内的 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 抑制后,小鼠会出现干眼症状,若补充 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg,则可抑制干眼的发生^[12]。由此说明,CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 具有抑制干眼发生的作用。

研究发现,干眼中 Treg 的功能和数量存在异常。Chauhan 等^[2]对干眼小鼠与非干眼小鼠中 Treg 进行比较,发现干眼小鼠中 Treg 抑制 T 细胞增生、活化能力减弱,而 Treg 数量未见明显变化;同样在原发性干燥综合征(Sjögren syndrome, SS)患者中 CD4⁺CD25^{high} 细胞的百分比也没有明显改变^[13],但是该研究中对患者的临床特征及细胞功能未作描述。然而 Li 等^[14]发现干眼患者眼表组织中 Treg 数量减少;在 SS 中,研究者同样发

现患者外周血中常规 CD25^{high}Treg 细胞数量降低^[15]。此外 Alunno 等^[16]发现,在 SS 患者中虽然常规的 CD4⁺CD25^{high}Treg 减少,但是 CD4⁺CD25^{low}GITR⁺细胞在外周血中扩增,并且通过表型分析,该类型的细胞显示 Treg 的标志物对效应 T 细胞具有抑制作用。因此在 T 细胞活化的特定条件下,CD25 并不是鉴定 Treg 很好的标志物,非 Treg 也可以表达 CD25,所以这可能是导致上述结果存在差异的原因。

Treg 与干眼患者的年龄、性别等危险因素存在一定关系。干眼发病率会随着年龄的增长而增加,在 50 岁以上人群中,干眼患病率为 11.3%,而 80 岁以上人群发病率可接近 20%^[17]。研究表明,Treg 功能受损是导致该现象出现的主要原因^[18]。与老年干眼患者相比,年轻人的眼表中驻留大量的 Treg,可以抑制 Th1/Th17 介导的炎症反应,从而有助于维持眼表稳态^[19]。在老年小鼠中,Treg 能够抑制产生干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)的 CD4⁺T 细胞,但是抑制产生 IL-17 的 CD4⁺T 细胞功能受损^[20]。此外随着年龄增长,CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 可转变成能产生 IL-17 的效应细胞^[21-22]。Coursey 等^[23]应用 NOD.B10.H2^b 小鼠进行相关研究发现,随着小鼠年龄的增长,在颈部淋巴结、泪腺中观察到 Treg 的百分比增加,但是这些细胞丧失了免疫抑制功能,虽然仍表达 Foxp3,但是却分泌促炎因子 IL-17 和 IFN- γ 。在 Treg 过继转移实验中证实了来自老年个体的 Treg 可以导致干眼,而来自年轻的 Treg 没有出现,由此证明产生促炎因子的 Treg 具有致病性^[23]。因此 Treg 的可塑性可能是导致干眼发病率随年龄增长而增加的重要因素之一。

在干眼患者性别分析研究中发现,基于女性健康研究的标准,女性干眼患病率高于男性^[24-25]。通过对干燥应力环境诱导的干眼小鼠模型研究发现,在雌性小鼠淋巴结中 Treg 数量少于雄性小鼠,且干眼症状更严重^[26]。进一步研究发现,在雌性干眼小鼠引流淋巴结中,多形核中性粒细胞和脂氧素 A4(lipoxin A4, LXA4)形成显著减少,并且这 2 种物质处于功能抑制状态,这会导致淋巴结中 Treg 减少,而效应 T 细胞增加,进而导致雌性小鼠干眼更严重。当给予 LXA4 时,Foxp3⁺Treg 数量会恢复,从而显著抑制 Th1 细胞、部分抑制 Th17 细胞的促炎作用,减轻干眼体征。

2.2 Treg 调控干眼的发病机制

干眼作为一种多因素导致眼表紊乱的慢性疾病,虽然其发病机制尚未完全阐明,但免疫介导的炎症反应在干眼的发生和发展中发挥了重要作用^[27]。Treg 作为一类免疫负调控细胞,可参与调控干眼的炎症反应。

虽然 Treg 可通过多种机制抑制炎症反应,但根据研究发现其主要是通过以下 2 种机制在干眼中发挥作用(图 1):(1)Treg 直接分泌免疫抑制因子 TGF- β 、IL-10 来抑制效应 T 细胞^[12]。(2)通过作用于 APC 间接发挥抑制效应 T 细胞的作用。当环境或微生物的应激反应导致眼表的微环境受到破坏,细胞因子、基质金属蛋白酶、趋化因子等会随之产生,促进 APC 的成熟并向引流淋巴结迁移。迁移到引流淋巴结的 APC 能够激活 naïve T 细胞使其成为效应 T 细胞,随后该细胞获得趋化因子受体(如 CCR5、CXCR3)并迁移至眼表引起炎症反应^[28]。正常情

况下, Treg 能够调控该过程。tTreg 离开胸腺时, 趋化因子受体 CCR7、CD62L 表达上调, 促使其向次级淋巴结迁移, Treg 可与携带抗原的 DCs 产生相互作用从而阻滞效应 T 细胞的激活^[29]; 此外, Treg 可通过下调共刺激分子 CD80 和 CD86 的表达降低 DCs 激活效应 T 细胞的能力; 还可以通过诱导 DCs 产生促凋亡分子促进 T 细胞凋亡^[29-30]。

Treg 介导的黏膜免疫耐受在预防干眼发病的过程中发挥重要作用, 而当黏膜免疫耐受被打破时, 则会导致核转录因子 (nuclear factor, NF)- κ B 信号激活并引起免疫炎症反应^[31]。激活的 NF- κ B 信号会引起 Treg 活性降低, 而 Th1 细胞和 Th17 细胞活性增强 (图 1)。Treg 活性降低导致其对于眼的炎症抑制作用减弱, Th1 和 Th17 的活性增强则会加重干眼的发生和发展, Th1 可通过产生 IFN- γ 导致结膜鳞状化生和诱导结膜细胞凋亡, 同时也会损害结膜中的杯状细胞; Th17 通过分泌 IL-17 诱导基质金属蛋白酶-3 和基质金属蛋白酶-9 的产生, 导致角膜上皮屏障破坏^[32]。当局部应用 NF- κ B 抑制剂时可降低眼部角膜上皮损伤和 IL-1 β 、IL-6 水平, 研究表明该作用是由增强的 Treg 免疫应答所介导^[31]。

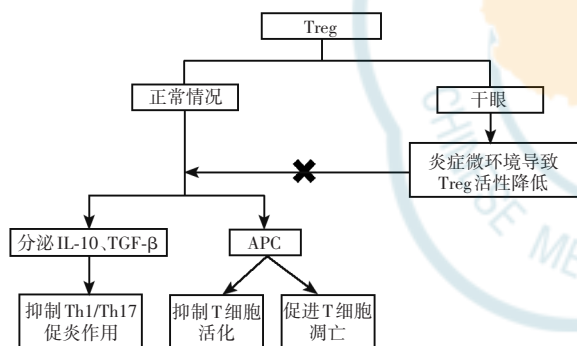


图 1 Treg 调控干眼的发病机制 Treg: 调节性 T 细胞; IL: 白细胞介素; TGF: 转化生长因子; APC: 抗原提呈细胞; Th: 辅助性 T 细胞

3 Treg 在干眼治疗中的应用

通过对干眼病理过程、影响因素、临床症状等多方面的深入研究, 干眼的治疗手段也在不断完善和发展, 但目前临床应用标准不一, 疗效也存在一定差距^[33-34]。因此基于 Treg 在干眼中的作用, 靶向 Treg 将为干眼的治疗带来新的希望。

3.1 增加 Treg 数量

研究者提出可以通过从外周血中获取 Treg, 然后进行体外扩增并过继转移至患者体内, 增加循环系统中 Treg 的数量, 从而减轻或消除炎症反应导致的损伤^[35]。Siemasko 等^[12]证明了通过体外扩增 Treg 并注入干眼小鼠体内的方式, 可达到抑制眼表炎症反应的目的。虽然这种过继转移方式效率高, 不良反应小, 具有很好的潜力, 但是应用到临床中还存在一定的问题, 例如如何在体外扩增足量的 Treg 是一个具有挑战性的问题, 而且需要标准化的扩增过程且确保细胞没有受到污染; 同时, Treg 的可塑性可导致其分化为效应 T 细胞, 这也是需要解决的问题。

此外, 可以通过招募体内 Treg 的方式来达到治疗干眼的效果^[36]。该方法是基于生物可降解聚合物制成的缓释系统技术, 可以维持趋化因子 CCL22 的梯度, 有效地将 Treg 招募至缓释系统的植入点, 从而缓解干眼体征, 如增加杯状细胞密度、促进角膜上皮完整性、增加泪液生成量。

3.2 促进 Treg 分化

Ratay 等^[37]研究发现, 应用可降解聚合物微球 (TRI microspheres) 局部缓释系统可以促进 Treg 的分化以减轻干眼症状, 该微球是由 TGF- β 1、雷帕霉素、IL-2 组成的。雷帕霉素是一种 mTOR 抑制剂, 可以抑制效应 T 细胞的产生和增生, 而且既往研究证明, 使用可降解微球维持 TGF- β 、雷帕霉素和 IL-2 的浓度能够增加在体外诱导 naïve CD4⁺T 细胞向 Foxp3⁺ Treg 分化的效率^[38]。在应用该微球治疗干眼的过程中可以观察到, 泪腺中 Foxp3⁺Treg 的比例增加, IFN- γ 、IL-6、IL-2 等炎症因子表达降低, 干眼相关症状减轻。因此, 该研究通过利用 Treg 来恢复眼部的局部免疫稳态为干眼的抗炎治疗提供了一种潜在策略。

此外, 还可通过局部应用瑞巴派特促进 Treg 的分化来治疗干眼。瑞巴派特因具有抗炎、抗氧化和促进胃黏膜分泌的作用被广泛应用于胃炎和胃溃疡的治疗。近年来研究发现, 该药也可用于干眼的治疗。Fu 等^[39]将 2% 的瑞巴派特滴眼液用于干眼小鼠, 每日 4 次, 持续 2 周, 结果显示该药可以恢复干眼引起的结膜和泪腺组织病理学的变化, 延长干眼小鼠的泪膜破裂时间及增加泪液产生, 并且应用该药治疗的小鼠泪腺及角膜组织中炎症因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、IL-17 及 IL-23 含量减少, 这是通过促进 Treg 分化并抑制 Th17 细胞分化, 从而调节 Th17 细胞与 Treg 的平衡来抑制干眼的炎症反应。

综上所述, Treg 可通过发挥免疫负调控作用减轻干眼的炎症反应从而在其发生和发展中发挥重要作用。通过靶向 Treg 来治疗干眼具有良好的临床应用前景。但是由于 Treg 在体内的数量较少, 而体外扩增却面临着细胞稳定性、可塑性、纯度等多方面的问题, 所以在治疗方面的应用仍要开展进一步的研究。此外, 虽然目前对于 Treg 在干眼中维持免疫稳态及调控方面较多的研究, 但是对于干眼患者眼表的炎症微环境通过何种分子机制调控 Treg 功能的研究还相对欠缺, 因此通过对此方面深入研究, 可以加深与拓展对于干眼等眼科相关免疫炎症性疾病病理机制的认识和理解, 从而为疾病的临床诊疗提供新的思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, et al. TFOS DEWS II definition and classification report [J]. Ocul Surf, 2017, 15 (3): 276-283. DOI: 10.1016/j.jtos.2017.05.008.
- [2] Chauhan SK, El Annan J, Ecoiffier T, et al. Autoimmunity in dry eye is due to resistance of Th17 to Treg suppression [J]. J Immunol, 2009, 182 (3): 1247-1252. DOI: 10.4049/jimmunol.182.3.1247.
- [3] Ganesalingam K, Ismail S, Sherwin T, et al. Molecular evidence for the role of inflammation in dry eye disease [J]. Clin Exp Optom, 2019, 102 (5): 446-454. DOI: 10.1111/cxo.12849.
- [4] Mathew JM, Voss JH, McEwen ST, et al. Generation and characterization

- of alloantigen-specific regulatory T cells for clinical transplant tolerance [J/OL]. *Sci Rep*, 2018, 8 (1) : 1136 [2021-12-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29348660/>. DOI: 10.1038/s41598-018-19621-6.
- [5] Grossman WJ, Verbsky JW, Tollefsen BL, et al. Differential expression of granzymes A and B in human cytotoxic lymphocyte subsets and T regulatory cells [J]. *Blood*, 2004, 104 (9) : 2840-2848. DOI: 10.1182/blood-2004-03-0859.
- [6] Bopp T, Becker C, Klein M, et al. Cyclic adenosine monophosphate is a key component of regulatory T cell-mediated suppression [J]. *J Exp Med*, 2007, 204 (6) : 1303-1310. DOI: 10.1084/jem.20062129.
- [7] Josefowicz SZ, Lu LF, Rudensky AY. Regulatory T cells: mechanisms of differentiation and function [J]. *Annu Rev Immunol*, 2012, 30 : 531-564. DOI: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141623.
- [8] Liston A, Piccirillo CA. Developmental plasticity of murine and human Foxp3⁺ regulatory T cells [J]. *Adv Immunol*, 2013, 119 : 85-106. DOI: 10.1016/B978-0-12-407707-2.00003-5.
- [9] Yurchenko E, Shio MT, Huang TC, et al. Inflammation-driven reprogramming of CD4⁺ Foxp3⁺ regulatory T cells into pathogenic Th1/Th17 T effectors is abrogated by mTOR inhibition *in vivo* [J/OL]. *PLoS One*, 2012, 7 (4) : e35572 [2021-12-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22545118/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0035572.
- [10] Foulsham W, Marmalidou A, Amouzegar A, et al. Review: the function of regulatory T cells at the ocular surface [J]. *Ocul Surf*, 2017, 15 (4) : 652-659. DOI: 10.1016/j.jtos.2017.05.013.
- [11] Taketani Y, Marmalidou A, Dohlman TH, et al. Restoration of regulatory T-cell function in dry eye disease by antagonizing substance P/Neurokinin-1 receptor [J]. *Am J Pathol*, 2020, 190 (9) : 1859-1866. DOI: 10.1016/j.ajpath.2020.05.011.
- [12] Siemasko KF, Gao J, Calder VL, et al. *In vitro* expanded CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ regulatory T cells maintain a normal phenotype and suppress immune-mediated ocular surface inflammation [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008, 49 (12) : 5434-5440. DOI: 10.1167/iovs.08-2075.
- [13] Miyara M, Amoura Z, Parizot C, et al. Global natural regulatory T cell depletion in active systemic lupus erythematosus [J]. *J Immunol*, 2005, 175 (12) : 8392-8400. DOI: 10.4049/jimmunol.175.12.8392.
- [14] Li X, Li X, Qian L, et al. T regulatory cells are markedly diminished in diseased salivary glands of patients with primary Sjögren's syndrome [J]. *J Rheumatol*, 2007, 34 (12) : 2438-2445.
- [15] Liu MF, Lin LH, Weng CT, et al. Decreased CD4⁺ CD25⁺ T cells in peripheral blood of patients with primary Sjögren's syndrome [J]. *Lupus*, 2008, 17 (1) : 34-39. DOI: 10.1177/0961203307085248.
- [16] Alunno A, Petrillo MG, Nocentini G, et al. Characterization of a new regulatory CD4⁺ T cell subset in primary Sjögren's syndrome [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2013, 52 (8) : 1387-1396. DOI: 10.1093/rheumatology/ket179.
- [17] Bikbov MM, Kazakbaeva GM, Rakhimova EM, et al. The prevalence of dry eye in a very old population [J]. *Acta Ophthalmol*, 2022, 100 (3) : 262-268. DOI: 10.1111/aos.14937.
- [18] Schmitt V, Rink L, Uciechowski P. The Th17/Treg balance is disturbed during aging [J]. *Exp Gerontol*, 2013, 48 (12) : 1379-1386. DOI: 10.1016/j.exger.2013.09.003.
- [19] Farid M, Agrawal A, Fremgen D, et al. Age-related defects in ocular and nasal mucosal immune system and the immunopathology of dry eye disease [J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2016, 24 (3) : 327-347. DOI: 10.3109/09273948.2014.986581.
- [20] Sun L, Hurez VJ, Thibodeaux SR, et al. Aged regulatory T cells protect from autoimmune inflammation despite reduced STAT3 activation and decreased constraint of IL-17 producing T cells [J]. *Aging Cell*, 2012, 11 (3) : 509-519. DOI: 10.1111/j.1474-9726.2012.00812.x.
- [21] Guo J, Zhou X. Regulatory T cells turn pathogenic [J]. *Cell Mol Immunol*, 2015, 12 (5) : 525-532. DOI: 10.1038/cmi.2015.12.
- [22] Komatsu N, Okamoto K, Sawa S, et al. Pathogenic conversion of Foxp3⁺ T cells into Th17 cells in autoimmune arthritis [J]. *Nat Med*, 2014, 20 (1) : 62-68. DOI: 10.1038/nm.3432.
- [23] Coursey TG, Bian F, Zaheer M, et al. Age-related spontaneous lacrimal keratoconjunctivitis is accompanied by dysfunctional T regulatory cells [J]. *Mucosal Immunol*, 2017, 10 (3) : 743-756. DOI: 10.1038/mi.2016.83.
- [24] 晏晓明. 解读国际泪膜与眼表协会 2017 年干眼专家共识中的干眼流行病学 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2019, 37 (3) : 226-228. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.03.013.
- [25] Borrelli M, Frings A, Geerling G, et al. Gender-specific differences in signs and symptoms of dry eye disease [J]. *Curr Eye Res*, 2021, 46 (3) : 294-301. DOI: 10.1080/02713683.2020.1801758.
- [26] Gao Y, Min K, Zhang Y, et al. Female-specific downregulation of tissue polymorphonuclear neutrophils drives impaired regulatory T cell and amplified effector T cell responses in autoimmune dry eye disease [J]. *J Immunol*, 2015, 195 (7) : 3086-3099. DOI: 10.4049/jimmunol.1500610.
- [27] Stevenson W, Chauhan SK, Dana R. Dry eye disease: an immune-mediated ocular surface disorder [J]. *Arch Ophthalmol*, 2012, 130 (1) : 90-100. DOI: 10.1001/archophthalmol.2011.364.
- [28] El Annan J, Chauhan SK, Ecoiffier T, et al. Characterization of effector T cells in dry eye disease [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50 (8) : 3802-3807. DOI: 10.1167/iovs.08-2417.
- [29] Campbell DJ. Control of regulatory T cell migration, function, and homeostasis [J]. *J Immunol*, 2015, 195 (6) : 2507-2513. DOI: 10.4049/jimmunol.1500801.
- [30] Fallarino F, Grohmann U, Hwang KW, et al. Modulation of tryptophan catabolism by regulatory T cells [J]. *Nat Immunol*, 2003, 4 (12) : 1206-1212. DOI: 10.1038/ni1003.
- [31] Guzmán M, Keitelman I, Sabbione F, et al. Desiccating stress-induced disruption of ocular surface immune tolerance drives dry eye disease [J]. *Clin Exp Immunol*, 2016, 184 (2) : 248-256. DOI: 10.1111/cei.12759.
- [32] Coursey TG, Gandhi NB, Volpe EA, et al. Chemokine receptors CCR6 and CXCR3 are necessary for CD4⁺ T cell mediated ocular surface disease in experimental dry eye disease [J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8 (11) : e78508 [2021-12-07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24223818/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0078508.
- [33] Şimşek C, Doğru M, Kojima T, et al. Current management and treatment of dry eye disease [J]. *Türk J Ophthalmol*, 2018, 48 (6) : 309-313. DOI: 10.4274/tjo.69320.
- [34] 晋秀明, 章悦. 关注干眼的系统治疗方法 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2019, 37 (3) : 218-223. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.03.011.
- Jin XM, Zhang Y. Focusing on systematic therapy of dry eye [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2019, 37 (3) : 218-223. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.03.011.
- [35] Riley JL, June CH, Blazar BR. Human T regulatory cell therapy: take a billion or so and call me in the morning [J]. *Immunity*, 2009, 30 (5) : 656-665. DOI: 10.1016/j.immuni.2009.04.006.
- [36] Ratay ML, Glowacki AJ, Balmert SC, et al. Treg-recruiting microspheres prevent inflammation in a murine model of dry eye disease [J]. *J Control Release*, 2017, 258 : 208-217. DOI: 10.1016/j.jconrel.2017.05.007.
- [37] Ratay ML, Balmert SC, Acharya AP, et al. TRI microspheres prevent key signs of dry eye disease in a murine, inflammatory model [J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1) : 17527 [2021-12-07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29235530/>. DOI: 10.1038/s41598-017-17869-y.
- [38] Jhunjhunwala S, Balmert SC, Raimondi G, et al. Controlled release formulations of IL-2, TGF-β1 and rapamycin for the induction of regulatory T cells [J]. *J Control Release*, 2012, 159 (1) : 78-84. DOI: 10.1016/j.jconrel.2012.01.013.
- [39] Fu R, Jiang Y, Zhou J, et al. Rebamipide ophthalmic solution modulates the ratio of T helper cell 17/regulatory T cells in dry eye disease mice [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19 (5) : 4011-4018. DOI: 10.3892/mmr.2019.10068.

(收稿日期:2022-01-05 修回日期:2022-06-20)

(本文编辑:刘艳 施晓萌)

