

免疫介导炎症在干眼发病机制中的作用

万雨 综述 李学民 审校

北京大学第三医院眼科, 北京 100191

通信作者: 李学民, Email: 13911254862@163.com

【摘要】 干眼是一种泪膜稳定性降低和眼表功能损害的多因素疾病, 可伴有泪液渗透压升高及眼表炎症反应。最新研究认为, 眼表保护性免疫调节机制破坏及过度炎症反应在干眼发病中起着关键作用。免疫介导炎症相关机制已成为近年研究的热点。炎症和干眼可互为因果, 相互促进, 最终形成恶性循环, 造成眼表结构和功能的持续性损害。控制眼表炎症及打破炎性循环是干眼治疗的重要环节。本文主要归纳总结了眼表的免疫调节机制, 并针对免疫介导炎症在干眼发病中的最新研究进展进行综述, 包括自然杀伤细胞激活、Toll 样受体激活、促炎细胞因子和趋化因子分泌、角膜抗原呈递细胞活化和成熟、T 细胞介导的免疫炎症反应等。此外, 本文列举了干眼炎症通路中的重要环节和关键机制, 以期减轻炎症所致眼表损害及改善干眼症状提供潜在的治疗靶点。

【关键词】 干眼; 免疫; 炎症; 眼表

基金项目: 首都卫生发展科研专项项目 (2018-2-4093)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20190827-00364

Role of immune-mediated inflammation in the pathogenesis of dry eye

Wan Yu, Li Xuemin

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

Corresponding author: Li Xuemin, Email: 13911254862@163.com

【Abstract】 Dry eye is a multi-factorial disease characterized by reduced tear film stability and ocular surface damage, accompanied by tear hyperosmolarity and ocular surface inflammation. Recent studies suggest that the disruption of protective immune regulation of the ocular surface and imbalance of inflammatory response play a key role in the pathogenesis of dry eye. Immune-mediated inflammation in dry eye has become a hot topic in recent years. Inflammation and dry eye can cause and promote each other, and eventually form a vicious inflammatory cycle, which can result in a constant damage to the normal structure and function of the ocular surface. Suppressing the ocular surface inflammation and breaking the vicious inflammatory cycle are key points in dry eye treatment. This article summarized the immune regulation of ocular surface, and reviewed the recent research progress of immune-mediated inflammation in the pathogenesis of dry eye, including the activation of natural killer cells, the activation of Toll-like receptors, the secretion of pro-inflammatory cytokines and chemokines, the activation and maturation of corneal antigen presenting cells, the immune inflammatory response mediated by T cells, etc. This article listed the crucial parts and vital mechanisms of immune-mediated inflammation in dry eye to provide potential therapeutic targets for alleviating the ocular surface damages and discomforts caused by dry eye.

【Key words】 Dry eye syndromes; Immunity; Inflammation; Ocular surface

Fund program: Capital's Funds for Health Improvement and Research (2018-2-4093)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20190827-00364

2017 年国际泪膜与眼表协会的干眼专家共识 II 将干眼定义为一种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, 其中, 泪膜不稳定、泪液渗透压升高、眼表炎症反应和损伤以及神经异常是主要的病理生理机制^[1]。干眼可产生干涩、眼红、畏光、痒感、异物感、烧灼感、视疲劳等多种

眼部不适症状, 严重者可继发感染、角膜上皮剥脱、丝状物黏附、角质化等角结膜病变, 造成患眼明显视力下降, 从而严重影响工作和生活^[2]。近年来, 研究证实眼表免疫稳态破坏及过度炎症反应在干眼发病中发挥着重要作用^[3]。炎症可降低泪膜稳定性并升高泪液渗透压, 而这些改变又可以进一步加重眼表

的炎症反应,生成和分泌更多的炎性因子使局部炎症反应放大,最终形成恶性循环^[4]。因此,免疫细胞和炎症介质是干眼治疗的重要潜在靶点,了解眼表免疫破坏后的炎症机制对干眼的防治至关重要。本文主要对眼表免疫以及免疫介导的炎症反应在干眼发病中的作用机制进行综述。

1 眼表的免疫调节机制

眼表是一个非常独特的黏膜免疫屏障,具有精细的免疫调节网络^[5],可以有效防御病原微生物侵犯造成的组织损伤,同时对自身抗原和共生微生物保持耐受^[6]。角膜和结膜上皮细胞上的 Toll 样受体(Toll-like receptors,TLRs)通过识别细菌、真菌和病毒的病原相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns,PAMPs),分泌大量对细菌、真菌和病毒具有广谱活性的抗菌肽,从而发挥杀菌作用^[7]。另外,在结膜上皮中还存在着大量的杯状细胞和多种免疫细胞,对防御病原微生物入侵发挥着重要作用^[8]。泪液含有由泪腺和眼表上皮产生的多种生物化学复合物,可有效抑制炎症、对抗微生物入侵和避免组织破坏^[9]。眼表的常驻淋巴细胞[如 CD8⁺、 $\gamma\delta$ 和自然杀伤(natural killer,NK)T 细胞]和 CD4⁺ 调节 T 细胞(regulatory T cells,Tregs)通过与抗炎因子[如转化生长因子 β 2、白细胞介素(interleukin,IL)-1 受体拮抗剂和组织金属蛋白酶抑制剂]相互作用,共同维持眼表的免疫稳态,为抑制自身免疫提供保护作用^[10]。在正常情况下,眼表持续处于精准调节的免疫稳态状态。当环境、感染、内源性应激、自身免疫和遗传等因素造成眼表免疫稳态破坏时,可激活一系列炎症反应^[11]。眼表长期持续处于慢性炎症状态则会逐渐发展为干眼^[12]。

2 眼表免疫破坏及其导致干眼的机制

2.1 NK 细胞的早期激活

虽然干眼的精确免疫致病机制尚未完全确定,但非特异性免疫反应激活被认为是干眼发病的第一步。非特异性免疫反应(如 NK 细胞的活化)不仅可以直接导致干眼的发病,还可以通过进一步启动特异性免疫反应致病。NK 细胞是一组具有细胞毒性功能的固有免疫细胞,通过分泌破坏细胞膜的颗粒酶和穿孔蛋白清除被感染的宿主细胞^[13]。此外,NK 细胞还可以分泌大量的细胞因子,主要是 γ 干扰素(interferon- γ ,IFN- γ),通过激活巨噬细胞和 T 细胞来影响免疫反应^[14]。已有研究证明 NK 细胞的激活在干眼发病诱导期起着重要作用。Chen 等^[15]发现与正常小鼠相比,干眼小鼠在发病早期结膜中有更多的 NK 细胞浸润,NK 细胞缺乏的小鼠干眼严重程度明显减轻,提示 NK 细胞参与干眼的发病,其机制可能与 NK 细胞促进了 IFN- γ 的分泌和抗原递呈细胞(antigen presenting cells,APCs)的成熟有关。Ren 等^[16]对 106 例干眼患者和 220 例健康对照的基因型进行了研究,发现重度干眼患者杀伤细胞免疫球蛋白样受体(killer cell immunoglobulin-like receptors,KIRs)与人白细胞抗原(human leukocyte antigens,HLAs)的结合频率明显高于正常对照者,KIRs 和 HLAs 这 2 种基因的相互作用可调节 NK 细胞的激活,提示 NK 细胞与干眼易感性之间存在潜在的遗传联系。

Zhang 等^[17]研究发现,NK 细胞存在于结膜组织中,并在东莨菪碱给药和干燥暴露时增多。在干燥暴露之前或同时系统性清除 NK 细胞可以显著减少树突状细胞的数量和激活,并减少颈部淋巴结中的 Th-17⁺ 细胞和致病性 CD4⁺ T 细胞的生成,提示 NK 细胞通过激活树突状细胞继而调节致病性 Th-17 的产生来参与干眼的免疫炎症反应。以上研究结果说明,NK 细胞活化是干眼发病的早期机制之一,其通过分泌大量细胞因子以及进一步激活特异性免疫致病。

2.2 TLRs 的激活

TLRs 是一类高度保守的糖蛋白模式识别受体,能够识别细菌、病毒、真菌、原生动物的 PAMPs 以及多种内源性配体(如死亡细胞的细胞内成分),对 APCs 和 T 细胞介导的免疫炎症反应激活起重要作用^[18]。TLRs 在眼表的多种细胞中表达,如角膜和结膜上皮细胞、角膜内皮细胞、APCs 和淋巴细胞等^[19]。近年来,越来越多的研究表明 TLRs 与非感染性免疫相关眼表炎症的发生密切相关^[20]。Lee 等^[21]研究发现,干眼小鼠眼表 TLR4 表达增加,而全身应用 TLR4 抑制剂后观察到干眼小鼠角膜荧光素染色严重程度减轻、角膜 APCs 浸润减轻、促炎细胞因子[IL-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor,TNF)和趋化因子配体(chemokine ligand,CCL)2]表达减少,即眼表炎症显著减轻,提示 TLR4 参与干眼的免疫炎症反应。Redfern 等^[22]观察到实验性干眼小鼠结膜中 TLR2~5、TLR9 表达增加,而角膜上皮细胞中除了 TLR4,其余表达与结膜相似,TLR2 和 TLR5 在泪腺中表达增加,局部应用 TLR 激动剂的小鼠角膜表面炎性因子表达明显增多,提示 TLRs 在干眼眼表炎症中的作用。Redfern 等^[23]也观察到,高渗环境下人角膜上皮细胞 TLR4 表达增加,TLR9 表达减少,TLR5 无变化;而在干燥环境中,人角膜上皮细胞中 TLR4、TLR5 表达上调,TLR9 表达下调。虽然 TLRs 在干眼免疫发病机制中的作用尚待进一步研究,但 TLRs 相关免疫机制的激活对于干眼自身免疫的诱导作用已得到认可。有研究显示,使用药物调节 TLRs 胞内信号通路,可避免长时间炎症反应对眼表造成的不利影响^[24]。这提示,TLRs 可能成为眼部炎症性疾病的治疗新靶点。

2.3 促炎细胞因子和趋化因子的增加

大量临床试验和动物实验已证实,干眼眼表促炎细胞因子和趋化因子增加^[25-26]。这些因子不仅来自于炎症细胞,也存在于眼表的角膜上皮细胞、结膜上皮细胞和泪腺^[27]。Zhang 等^[28]和 Chen 等^[29]研究发现,干眼眼表结膜和泪液中 IL-1 β 和 TNF- α 表达增加。IL-1 β 作为一种促炎细胞因子,与受体结合后引起多种炎性因子的释放和信号转导通路的激活,如丝裂原激活的蛋白激酶通路、蛋白激酶 C 通路、磷酸肌醇依赖性激酶通路^[30]。IL-1 还可刺激基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase,MMP)的产生,促进角膜基底膜蛋白、紧密连接蛋白的降解和角膜上皮细胞的丢失,从而影响角膜上皮的完整性、损害角膜的屏障作用,促进干眼的发生^[31]。TNF- α 可促进 T 淋巴细胞分化及调节其生长,T 细胞激活、分化及增生后介导的免疫性炎症是干眼发病的重要机制之一^[32]。Trousdale 等^[33]将腺病毒携带的抗 TNF- α 转染至泪腺炎家兔模型中,可明显增加其泪液分泌

值、减少角膜表面缺损和 T 淋巴细胞浸润。Lam 等^[34]和 Yoon 等^[35]研究发现,干眼患者泪液中 IL-6 升高,且其浓度与泪膜破裂时间、角膜荧光素染色、结膜杯状细胞密度等干眼临床指标呈正相关;另外,IL-6 的水平与干眼刺激症状的严重程度强相关,其机制可能是炎症因子降低眼表感觉神经的阈值,诱导痛觉过敏造成干眼患者眼部刺激症状加重。以上研究结果显示,干眼是多种炎症细胞因子持续作用于眼部的结果,促炎细胞因子和趋化因子的表达水平是影响干眼严重程度的重要因素。

2.4 角膜 APCs 的活化和成熟

已有大量研究证据表明,自体活化的 T 细胞在参与干眼眼表持续炎症中发挥重要作用^[36]。APCs 能激活初始 T 细胞,在免疫应答的启动和调控上发挥着重要作用^[37]。眼表组织中的 APCs 包括单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞和朗格汉斯细胞^[38]。眼表干燥状态和泪液高渗透压均可刺激角膜上皮细胞产生炎症递质,如 IL-1 β 、IL-8、TNF- α ,刺激未成熟的树突状细胞进入角膜组织,进而上调趋化因子和主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC) II 的表达,促进 APCs 的成熟。Lin 等^[39]采用激光扫描共聚焦显微镜观察到干眼患者角膜上皮中央部树突状细胞明显增多。Kheirkhah 等^[40]通过激光扫描共聚焦显微镜对水液缺乏型干眼、蒸发过强型干眼和正常人群的角膜树突状细胞的密度和形态进行了评价,发现干眼患者的树突状细胞密度增加、体积增大、数量增多。Rashid 等^[41]在干眼小鼠角膜中发现,CD11b⁺ APCs 浸润增加, MHC II 表达上调,提示干燥状态可诱导眼表 APCs 的活化和成熟。成熟的 APCs 通过活化 CD4⁺ T 细胞启动特异性免疫反应,使眼表炎症介质持续增加,诱导上皮细胞和杯状细胞凋亡及眼表稳态破坏,使眼表持续处于慢性炎症状态。

2.5 T 细胞介导的免疫炎症反应

T 细胞介导的炎症反应被认为在干眼的免疫发病机制中起主要作用。Th1 细胞是在干眼动物模型和患者中最早发现的致病性淋巴细胞亚群。研究证明,干眼状态下 Th1 细胞浸润聚集, Th1 细胞分泌的 IFN- γ 与干眼的严重程度相关,其机制可能与促进细胞因子生成增加、上皮细胞凋亡、杯状细胞密度降低、黏蛋白改变和鳞状上皮化生有关^[42]。De Paiva 等^[43]在干眼小鼠模型的研究中发现,干燥环境下小鼠眼表 CD4⁺ T 细胞以及 Th1 细胞因子 IFN- γ 增多,同时可观察到结膜杯状细胞明显减少,而干眼对 IFN- γ 敲除小鼠的结膜杯状细胞密度无影响,对这些 IFN- γ 敲除小鼠外源性给予 IFN- γ 后可见结膜杯状细胞密度显著降低。Th17 细胞是新近发现的、能够分泌 IL-17 的 T 细胞亚群,参与包括干眼在内的多种自身免疫性疾病的发病,不仅可以直接破坏角膜上皮屏障,还可诱导释放其他促炎因子(如 IL-6、IL-8、MMP)促进干眼的发展^[44]。De Paiva 等^[45]研究发现,干眼患者结膜中 Th17 相关细胞因子的基因表达明显增加,干眼小鼠的角膜和结膜中 Th17 相关基因的表达也明显增加,提示 Th17 反应参与了人和干眼动物模型的发病过程。Chauhan 等^[46]同样发现,干眼小鼠结膜中 IL-17 表达明显增加,阻断 IL-17 可以显著减轻疾病严重程度并延缓疾病进展^[47]。Tregs 是一类具有负调节作用的 T 细胞亚群,能够通过抑制多种免疫

细胞来抑制干眼的眼表炎症损害。Niederhorn 等^[48]在小鼠模型中发现, Tregs 被去除后,小鼠最终会出现干眼症状,角膜、结膜、泪腺炎症加重。Ratay 等^[49]通过使用 1 个 CCL22 持续释放系统使 Tregs 聚集到眼表,可使干眼小鼠眼表 CD4⁺ IFN- γ ⁺ T 细胞浸润显著减少,泪液清除率、杯状细胞密度和角膜上皮完整性等指标均有所改善,这提示 Tregs 在免疫介导炎症的干眼发病中发挥抑制作用, Tregs 有望成为干眼治疗的新靶点细胞。

目前已有大量的临床和实验研究表明,免疫相关的炎症反应在干眼发病中起着至关重要的作用。多种抗炎药物也已投入临床应用,成为干眼的治疗手段之一^[50]。本文针对免疫介导炎症在干眼发病中的最新研究进展进行了陈述和总结(图 1),旨在为减轻炎症所致眼表损害及改善干眼症状提供潜在的治疗靶点。然而,干眼作为一种多因素特发性疾病,其治疗非常复杂,治疗效果也因人而异。因此,免疫炎症引起干眼眼表损害的具体机制仍有待进一步深入研究,以发现更有效的治疗靶点和治疗方法。



图 1 干眼的免疫介导炎症发病机制 干眼的眼表免疫炎症涉及非特异性免疫和特异性免疫。外界环境刺激(如干燥)作用于眼表,诱导眼表炎症因子(如 IL-1、TNF α 、IL-6 等)分泌增加,启动非特异性免疫。同时,这些增加的炎症因子促进 APCs 的活化和迁移,成熟的 APCs 通过活化 CD4⁺ T 细胞启动特异性免疫反应,活化的 Th1 细胞、Th17 细胞迁移至眼表,在眼表持续分泌大量炎症介质,加重上皮细胞、杯状细胞凋亡和眼表稳态破坏,使眼表持续处于慢性炎症状态,形成恶性循环 NK:自然杀伤细胞;Th:辅助性 T;APCs:抗原递呈细胞

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] Le Q, Zhou X, Ge L, et al. Impact of dry eye syndrome on vision-related quality of life in a non-clinic-based general population[J/OL]. BMC Ophthalmol, 2012, 12: 22[2022-01-15]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22799274/. DOI: 10.1186/1471-2415-12-22.
- [3] Wei Y, Asbell PA. The core mechanism of dry eye disease is inflammation[J]. Eye Contact Lens, 2014, 40(4): 248-256. DOI: 10.1097/ICL.0000000000000042.
- [4] Baudouin C, Irkeç M, Messmer EM, et al. Clinical impact of inflammation in dry eye disease; proceedings of the ODISEY group meeting[J]. Acta Ophthalmol, 2018, 96(2): 111-119. DOI: 10.1111/

- aos. 13436.
- [5] Barabino S, Chen Y, Chauhan S, et al. Ocular surface immunity: homeostatic mechanisms and their disruption in dry eye disease [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2012, 31 (3): 271–285. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2012.02.003.
 - [6] Kugadas A, Gadjeva M. Impact of microbiome on ocular health [J]. *Ocul Surf*, 2016, 14(3): 342–349. DOI: 10.1016/j.jtos.2016.04.004.
 - [7] Redfern RL, McDermott AM. Toll-like receptors in ocular surface disease [J]. *Exp Eye Res*, 2010, 90(6): 679–687. DOI: 10.1016/j.exer.2010.03.012.
 - [8] Zhang X, M VJ, Qu Y, et al. Dry eye management; targeting the ocular surface microenvironment [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(7): 1398 [2022-01-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28661456/>. DOI: 10.3390/ijms18071398.
 - [9] McDermott AM. Antimicrobial compounds in tears [J]. *Exp Eye Res*, 2013, 117: 53–61. DOI: 10.1016/j.exer.2013.07.014.
 - [10] 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/iops.08-2075.
 - [11] Na KS, Hwang KY, Lee HS, et al. Wakayama symposium: interface between innate and adaptive immunity in dry eye disease [J/OL]. *BMC Ophthalmol*, 2015, 15 Suppl 1: 159 [2022-01-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26817830/>. DOI: 10.1186/s12886-015-0133-9.
 - [12] Rhee MK, Mah FS. Inflammation in dry eye disease; how do we break the cycle? [J]. *Ophthalmology*, 2017, 124(11S): S14–S19. DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.08.029.
 - [13] Dotiwala F, Mulik S, Polidoro RB, et al. Killer lymphocytes use granzulin, perforin and granzymes to kill intracellular parasites [J]. *Nat Med*, 2016, 22(2): 210–216. DOI: 10.1038/nm.4023.
 - [14] Lemire P, Galbas T, Thibodeau J, et al. Natural killer cell functions during the innate immune response to pathogenic streptococci [J/OL]. *Front Microbiol*, 2017, 8: 1196 [2022-01-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28706510/>. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01196.
 - [15] Chen Y, Chauhan SK, Saban DR, et al. Interferon- γ -secreting NK cells promote induction of dry eye disease [J]. *J Leukoc Biol*, 2011, 89(6): 965–972. DOI: 10.1189/jlb.1110611.
 - [16] Ren G, Shao T, Zhuang Y, et al. Association of killer cell immunoglobulin-like receptor and human leukocyte antigen-C genotype with dry eye disease in a Chinese Han population [J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2012, 16(8): 910–914. DOI: 10.1089/gtmb.2011.0355.
 - [17] Zhang X, Volpe EA, Gandhi NB, et al. NK cells promote Th-17 mediated corneal barrier disruption in dry eye [J/OL]. *PLoS One*, 2012, 7(5): e36822 [2022-01-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22590618/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0036822.
 - [18] O'Neill LA, Golenbock D, Bowie AG. The history of Toll-like receptors: redefining innate immunity [J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(6): 453–460. DOI: 10.1038/nri3446.
 - [19] Lambiase A, Micera A, Sacchetti M, et al. Toll-like receptors in ocular surface diseases: overview and new findings [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2011, 120(10): 441–450. DOI: 10.1042/CS20100425.
 - [20] Simmons KT, Xiao Y, Pflugfelder SC, et al. Inflammatory response to lipopolysaccharide on the ocular surface in a murine dry eye model [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(6): 2443–2451. DOI: 10.1167/iops.15-18396.
 - [21] Lee HS, Hattori T, Park EY, et al. Expression of toll-like receptor 4 contributes to corneal inflammation in experimental dry eye disease [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53(9): 5632–5640. DOI: 10.1167/iops.12-9547.
 - [22] Redfern RL, Patel N, Hanlon S, et al. Toll-like receptor expression and activation in mice with experimental dry eye [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(2): 1554–1563. DOI: 10.1167/iops.12-10739.
 - [23] Redfern RL, Barabino S, Baxter J, et al. Dry eye modulates the expression of Toll-like receptors on the ocular surface [J]. *Exp Eye Res*, 2015, 134: 80–89. DOI: 10.1016/j.exer.2015.03.018.
 - [24] Hennessy EJ, Parker AE, O'Neill LA. Targeting Toll-like receptors: emerging therapeutics? [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2010, 9(4): 293–307. DOI: 10.1038/nrd3203.
 - [25] Massingale ML, Li X, Vallabhajosyula M, et al. Analysis of inflammatory cytokines in the tears of dry eye patients [J]. *Cornea*, 2009, 28(9): 1023–1027. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3181a16578.
 - [26] Yoon KC, De Paiva CS, Qi H, et al. Expression of Th-1 chemokines and chemokine receptors on the ocular surface of C57BL/6 mice: effects of desiccating stress [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48(6): 2561–2569. DOI: 10.1167/iops.07-0002.
 - [27] Enriquez-de-Salamanca A, Calonge M. Cytokines and chemokines in immune-based ocular surface inflammation [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2008, 4(4): 457–467. DOI: 10.1586/1744666X.4.4.457.
 - [28] Zhang C, Xi L, Zhao S, et al. Interleukin- β and tumour necrosis factor- α levels in conjunctiva of diabetic patients with symptomatic moderate dry eye: case-control study [J/OL]. *BMJ Open*, 2016, 6(8): e010979 [2022-01-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27489152/>. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010979.
 - [29] Chen Y, Zhang X, Yang L, et al. Decreased PPAR- γ expression in the conjunctiva and increased expression of TNF- α and IL-1 β in the conjunctiva and tear fluid of dry eye mice [J]. *Mol Med Rep*, 2014, 9(5): 2015–2023. DOI: 10.3892/mmr.2014.2041.
 - [30] Gabay C, Lamacchia C, Palmer G. IL-1 pathways in inflammation and human diseases [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2010, 6(4): 232–241. DOI: 10.1038/nrrheum.2010.4.
 - [31] Meloni M, De Servi B, Marasco D, et al. Molecular mechanism of ocular surface damage: application to an *in vitro* dry eye model on human corneal epithelium [J]. *Mol Vis*, 2011, 17: 113–126.
 - [32] Reyes JL, Vannan DT, Eksteen B, et al. Innate and adaptive cell populations driving inflammation in dry eye disease [J/OL]. *Mediators Inflamm*, 2018, 2018: 2532314 [2022-01-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30158831/>. DOI: 10.1155/2018/2532314.
 - [33] Trousdale MD, Zhu Z, Stevenson D, et al. Expression of TNF inhibitor gene in the lacrimal gland promotes recovery of tear production and tear stability and reduced immunopathology in rabbits with induced autoimmune dacryoadenitis [J/OL]. *J Autoimmune Dis*, 2005, 2: 6 [2022-01-22]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15985164/>. DOI: 10.1186/1740-2557-2-6.
 - [34] 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.
 - [35] Yoon KC, Jeong IY, Park YG, et al. Interleukin-6 and tumor necrosis factor- α levels in tears of patients with dry eye syndrome [J]. *Cornea*, 2007, 26(4): 431–437. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31803deda2.
 - [36] 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/iops.08-2417.
 - [37] Schaumburg CS, Siemasko KF, De Paiva CS, et al. Ocular surface APCs are necessary for autoreactive T cell-mediated experimental autoimmune lacrimal keratoconjunctivitis [J]. *J Immunol*, 2011, 187(7): 3653–3662. DOI: 10.4049/jimmunol.1101442.
 - [38] 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/archophthol.2011.364.
 - [39] Lin H, Li W, Dong N, et al. Changes in corneal epithelial layer inflammatory cells in aqueous tear-deficient dry eye [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(1): 122–128. DOI: 10.1167/iops.09-3629.
 - [40] Kheirkhah A, Rahimi Darabad R, 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/iops.15-17433.
 - [41] Rashid S, Jin Y, Ecoiffier T, et al. Topical omega-3 and omega-6 fatty acids for treatment of dry eye [J]. *Arch Ophthalmol*, 2008, 126(2): 219–225. DOI: 10.1001/archophthol.2007.61.
 - [42] Stern ME, Schaumburg CS, Pflugfelder SC. Dry eye as a mucosal autoimmune disease [J]. *Int Rev Immunol*, 2013, 32(1): 19–41. DOI: 10.3109/08830185.2012.748052.
 - [43] De Paiva CS, Villarreal AL, Corrales RM, et al. Dry eye-induced conjunctival epithelial squamous metaplasia is modulated by interferon-gamma [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48(6): 2553–2560. DOI: 10.1167/iops.07-0069.
 - [44] 高彩凤, 陈慧瑾, 靳瑛, 等. Th17 相关细胞因子在干眼患者眼表的表达及其相关性研究 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2014, 32(7): 641–646. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2014.07.14.
 - [45] Gao CF, Chen HJ, Jin Y, et al. Expression of Th17 related cytokines on ocular surface of dry eye and its significance [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2014, 32(7): 641–646. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2014.07.14.
 - [46] De Paiva CS, Chotikavanich S, Pangelinan SB, et al. IL-17 disrupts corneal barrier following desiccating stress [J]. *Mucosal Immunol*, 2009, 2(3): 243–253. DOI: 10.1038/mi.2009.5.
 - [47] 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.
 - [48] Chen Y, Chauhan SK, Lee HS, et al. Chronic dry eye disease is principally mediated by effector memory Th17 cells [J]. *Mucosal Immunol*, 2014, 7(1): 38–45. DOI: 10.1038/mi.2013.20.



- [48] Niederkorn JY, Stern ME, Pflugfelder SC, et al. Desiccating stress induces T cell-mediated Sjögren's syndrome-like lacrimal keratoconjunctivitis [J]. *J Immunol*, 2006, 176(7): 3950-3957. DOI: 10. 4049/jimmunol. 176. 7. 3950.
- [49] 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.
- [50] 刘祖国, 刘靖, 杨文照. 加强干眼抗炎治疗的临床研究 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2013, 31(5): 417-420. DOI: 10. 3760/cma. j. issn.

2095-0160. 2013. 05. 001.

Liu ZG, Liu J, Yang WZ. Emphasizing clinical investigation on anti-inflammatory therapy of dry eye [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2013, 31(5): 417-420. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2013. 05. 001.

(收稿日期: 2022-01-30 修回日期: 2022-11-03)

(本文编辑: 刘艳 施晓萌)

· 病例报告 ·

NYX 基因新致病突变引起 X 连锁隐性遗传先天性静止性夜盲 1 例

徐敏 杜伟

扬州大学附属苏北人民医院眼科, 扬州 225001

杜伟现在中山大学附属第八医院(深圳福田), 深圳 518000

通信作者: 杜伟, Email: foxfeinia@163. com

A novel NYX mutation causes X-linked recessive congenital stationary night blindness: a case report

Xu Min, Du Wei

Northern Jiangsu People's Hospital Affiliated to Yangzhou University, Yangzhou 225001

Du Wei is now working in The Eighth Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University (Futian, Shenzhen), Shenzhen 518000, China

Corresponding author: Du Wei, Email: foxfeinia@163. com

DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20190907-00387

先证者 II-14, 男, 53 岁, 2017 年 8 月 1 日因双眼夜盲于扬州大学附属苏北人民医院就诊。患儿 3 岁时发现双眼夜盲, 有类似家族病史。眼科检查: 右眼裸眼视力 0.08, 最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA) -14.00 DS/-2.50 DC×90=0.1; 左眼裸眼视力 0.15, BCVA-15.00 DS/-1.50 DC×75=0.2。双眼眼球轻微震颤, 结膜无充血, 角膜透明, 中央及周边前房深, KP(-), 房水闪辉(-), 双眼瞳孔等大、等圆, 直径 3 mm, 对光反射灵敏, 晶状体轻度混浊, 玻璃体未见混浊; 扩瞳眼底检查可见双眼视盘边界清, 色红, 视盘颞侧可见脉络膜萎缩弧, 动静脉走行及比例正常, 黄斑中心凹光反射减弱, 无明显色素沉着(图 1A, B)。光相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)检查示: 双眼黄斑区周边部视网膜厚度变薄, 中心凹陷存在, 中心凹下椭圆体带及视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)层完整(图 1C, D)。视网膜电图(electroretinogram, ERG)检查示: 双眼暗视白光刺激下, 视杆细胞反应 b 波消失, 暗视混合反应 a 波中度下降, b 波和振荡电位(oscillatory potentials, OPs)消失; 双眼明视白光刺激下, 视锥细胞反应和 30 Hz 闪烁光视锥细胞反应振幅均轻度降低(图 2)。患者 II-2 BCVA 为右眼 0.08, 左眼 0.1; II-12 BCVA 为右眼 0.3, 左眼 0.4; III-19 BCVA 为右眼 0.2, 左眼 0.2。家系中患者临床表现均符合完全型先天性静止性夜盲(complete congenital stationary nightblindness, cCSNB)诊断, 该家系呈典型 X 连锁隐性遗传(图 3)。选取 II-12 和 II-14、III-25 及 II-4 进行全外显子测序, 经过严格的数据控制及比对后, 得到单核苷酸变异及插入和缺失变异。检测出的所有变异在 dbSNP14、HapMap project、1000 Genome Project、YH database、Exon Variant Server 及 ExAC 单核苷酸多态性数据库中进行比对^[1], 结果显示患者 II-12 和 II-14

NYX 基因 c. 887-888delGC p. G296Gfs * 196 杂合变异, III-25 为携带者, II-4 未携带该变异。在家系内其他成员中进行了基因型与表型的共分离验证, 在另外 2 例患者 II-2 和 III-19 中亦发现此突变, 女性携带者均为杂合子, 而正常男性均未携带此突变。证实 NYX c. 887-888delGC p. G296Gfs * 196 为该家系的致病变异(图 4)。

讨论: CSNB 是一类主要损坏视网膜视杆系统的遗传性视网膜疾病^[2]。主要临床特点为先天性非进行性夜盲, 通常伴有不同程度的屈光不正和视力下降, 有时还可伴有其他眼部症状, 如眼球震颤、斜视等。根据 ERG 表现可分为 cCSNB 和不完全型 CSNB。CSNB 具有显著的遗传异质性, 其遗传方式有常染色体显性遗传、常染色体隐性遗传和 X 连锁遗传^[3]。目前, 已有 15 个基因被证实与 CSNB 有关, 分别是常染色体显性遗传 *GNAT1* (MIM 139330)、*PDE6B* (MIM 180072)、*RHO* (MIM 180380)、常染色体隐性遗传 *CABP4* (MIM 608965)、*GNAT1* (MIM 139330)、*GNB3* (MIM 139130)、*GPR179* (MIM 614515)、*GRK1* (MIM 180381)、*GRM6* (MIM 604096)、*LRIT3* (MIM 615004)、*RDH5* (MIM 601617)、*SAG* (MIM 181031)、*SLC24A1* (MIM 603617)、*TRPM1* (MIM 603576), X 连锁隐性遗传 *CACNA1F* (MIM 300110) 和 *NYX* (MIM 300278)^[4]。其中, *TRPM1*、*GRM6*、*NYX* 和 *CACNA1F* 是在双极细胞中表达和定位的基因, 参与了从感光细胞到邻近双极细胞的信号级联反应, 被证实与 cCSNB 有关。

本研究在中国 1 个 4 代 X 连锁隐性遗传的 cCSNB 家系中发现了 NYX 基因新的致病变异 c. 887-888delGC。NYX 基因位于人类染色体 Xp11.4, 基因全长 2 713 bp, 有 3 个外显子, 其编码的蛋白有 481 个氨基酸, 被称为夜盲蛋白, 该蛋白属于富含