

· 临床研究 ·

0.05%环孢素与 0.1%他克莫司滴眼液治疗慢性 oGVHD 后患者眼表干眼相关指标及泪液炎症因子比较

马骄 申展 胡博浩 赵英涵 刘姝婉 吴蓉 彭荣梅 洪晶

北京大学第三医院眼科 眼部神经损伤的重建保护与康复北京市重点实验室,北京 100191

吴蓉现在北京大学深圳医院眼科,深圳 518000

通信作者:洪晶,Email:hongjing196401@163.com

【摘要】 目的 比较 0.05%环孢素与 0.1%他克莫司滴眼液治疗慢性眼部移植抗宿主病(oGVHD)后患者眼表干眼相关指标及泪液炎症因子的改变。方法 采用随机对照研究方法,纳入 2020 年 4 月至 2021 年 4 月于北京大学第三医院眼科确诊为慢性 oGVHD 的患者 60 例 60 眼,采用随机数字表法将患者分为他克莫司组 30 例 30 眼和环孢素组 30 例 30 眼。他克莫司组主要采用 0.1%他克莫司滴眼液点眼,2 次/日;环孢素组采用 0.05%环孢素滴眼液点眼,4 次/日。此外,2 个组患眼均采用 0.1%氟米龙滴眼液 2 次/日、小牛血去蛋白提取物眼用凝胶 3 次/日、0.1%玻璃酸钠滴眼液 8 次/日点眼,进行抗炎和润滑治疗。用药后 1 个月随访并依据排除标准筛选患者,最终将他克莫司组 21 例 21 眼和环孢素组 12 例 12 眼纳入后续研究。分别于治疗前、治疗后 1 个月对患眼进行检查,主要评价指标包括眼表疾病指数(OSDI)问卷评分、角膜荧光素钠染色评分和泪膜破裂时间(BUT)。采用 Luminex 芯片法检测患眼治疗前后泪液中白细胞介素(IL)-6、IL-8、IL-17、表皮生长因子(EGF)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的质量浓度并进行组间比较。结果 他克莫司组和环孢素组治疗前后 OSDI 差值分别为 0.4(-5.6,21.5)和 27.2(4.6,45.0),环孢素组 OSDI 改善程度明显优于他克莫司组,差异有统计学意义($Z=-2.547, P=0.009$)。他克莫司组和环孢素组治疗前后角膜荧光素钠染色评分差值分别为 5.0(2.5,10.0)分和 3.5(-0.5,13.8)分,BUT 差值分别为 0.0(-3.0,0.0)s 和 -1.5(-3.0,0.0)s,组间比较差异均无统计学意义($Z=-0.526, -0.804$, 均 $P>0.05$)。他克莫司组与环孢素组治疗前后 IL-6、IL-8、IL-17、EGF 和 TNF- α 表达量差值比较,差异均无统计学意义($Z=-0.487, -0.112, -0.412, -1.085, -1.198$, 均 $P>0.05$)。结论 2 种药物治疗慢性 oGVHD 后,患者泪液中各因子含量的改变程度均未见显著差异。慢性 oGVHD 患者应用 0.05%环孢素滴眼液治疗可能比 0.1%他克莫司滴眼液有更好的舒适度。

【关键词】 移植抗宿主病;干眼;泪液;细胞因子;环孢素;他克莫司

基金项目: 国家自然科学基金项目(81970768);北京白求恩公益基金项目(BJ-GY2021003J)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20221008-00473

Comparison of ocular surface dry eye-related indices and tear cytokine levels in chronic ocular graft-versus-host disease patients after receiving topical treatment of 0.05% cyclosporine and 0.1% tacrolimus eye drops

Ma Jiao, Shen Zhan, Hu Bohao, Zhao Yinghan, Liu Shuwan, Wu Rong, Peng Rongmei, Hong Jing

Department of Ophthalmology, Peking University Third Hospital, Beijing Key Laboratory of Restoration of Damaged Ocular Nerve, Beijing 100191, China

Wu Rong is working at Department of Ophthalmology, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518000, China

Corresponding author: Hong Jing, Email: hongjing196401@163.com

【Abstract】 Objective To compare ocular surface dry eye-related indexes and tear cytokine level changes in chronic ocular graft-versus-host disease (oGVHD) patients after receiving topical treatment of 0.05% cyclosporine or 0.1% tacrolimus eye drops. **Methods** A randomized controlled study was conducted. A total of 60 chronic oGVHD patients (60 eyes) were recruited at Beijing University Third Hospital from April 2020 to April 2021. The patients were divided into tacrolimus group and cyclosporine group by a random number table, with 30 patients (30 eyes) in each group. Patients in tacrolimus group used 0.1% tacrolimus eye drops (twice a day) and patients in cyclosporine group used 0.05% cyclosporine eye drops (4 times a day). Additionally, 0.1% flumetholon (twice a day), deproteinized calf blood extract (3 times a day), and 0.1% sodium hyaluronate eye drops (8 times a day) were

applied for anti-inflammation and lubrication in both groups. Patients were screened according to exclusion criteria after 1-month treatment. Eventually, 21 patients (21 eyes) in tacrolimus group and 12 patients (12 eyes) in cyclosporine group were included for further study. Patients were examined before and 1 month after treatment. The primary evaluation indexes included Ocular Surface Disease Index (OSDI), corneal fluorescein staining scores and tear film break-up time (BUT). Expressions of interleukin (IL)-6, IL-8, IL-17, epidermal growth factor (EGF), and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in tears were detected before and after treatment using Luminex chip. This study adhered to the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Ethics Committee of Peking University Third Hospital (No. M2020489). Written informed consent was obtained from each subject before any medical examination. **Results** The OSDI differences between before and after treatment were 0.4 (-5.6, 2.5) in tacrolimus group and 27.2 (4.6, 45.0) in cyclosporine group, and the OSDI improvement was significantly greater in cyclosporine group than in tacrolimus group ($Z = -2.547, P = 0.009$). The differences of corneal fluorescein staining scores and BUT between before and after treatment were 5.0 (2.5, 10.0) scores and 3.5 (-0.5, 13.8) seconds in tacrolimus group, 0.0 (-3.0, 0.0) scores and -1.5 (-3.0, 0.0) seconds in cyclosporine group, respectively, with no significant difference between both groups ($Z = -0.526, -0.804$; both at $P > 0.05$). The differences of IL-6, IL-8, IL-17, EGF and TNF- α expressions between before and after treatment in tacrolimus group and cyclosporine group were not significantly different ($Z = -0.487, -0.112, -0.412, -1.085, -1.198$; all at $P > 0.05$). **Conclusions** Altered levels of all tested cytokines in oGVHD tears are of no significant differences between tacrolimus and cyclosporine treatment. In addition, 0.05% cyclosporine eye drops may be more comfortable than 1% tacrolimus for chronic oGVHD patients.

[Key words] Graft vs host disease; Dry eye syndromes; Tears; Cytokines; Cyclosporine; Tacrolimus

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81970768); Beijing Bethune Charitable Foundation (BJ-GY2021003J)

DOI:10.3760/ema.j.cn115989-20221008-00473

同种异体造血干细胞移植术 (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) 是目前治疗多种血液系统恶性肿瘤的有效手段,慢性移植物抗宿主病 (graft-versus-host disease, GVHD) 是异基因 HSCT 术后的常见并发症,发生率为 30%~70%,主要由供体淋巴细胞受激活攻击宿主靶器官引起^[1-3]。慢性 GVHD 主要表现为长期的慢性炎症过程,其表现类似于干燥综合征、类风湿性关节炎等自身免疫性疾病^[4-5]。60%~90%慢性 GVHD 患者可发生眼部 GVHD (ocular GVHD, oGVHD),造成角结膜组织炎症、泪腺纤维化、睑板腺萎缩等多种眼表组织损害^[6-7],主要临床症状为眼干、眼红、眼痛、畏光、有异物感等,若不及时治疗可能会发展为角膜炎、角膜溃疡或穿孔,严重者导致视力下降,甚至盲^[8-10]。目前,oGVHD 尚缺乏规范的临床治疗方案,主要治疗原则为润滑眼表和控制炎症,如采用人工泪液、生长因子类药物滴眼液点眼以缓解干眼症状并保护眼表组织的结构完整性和功能,同时局部应用糖皮质激素或联合免疫抑制剂控制慢性炎症过程^[11-13]。临床实践中发现,大部分患者经过 1 个月的治疗后干眼及眼表炎症可明显缓解,但部分患者治疗后症状改善不明显,甚至加重。钙调磷酸酶抑制剂他克莫司和环孢素滴眼液是 oGVHD 常用的免疫治疗药物,然而,由于 oGVHD 患者发病情况比较复杂,这 2 种药物所适

应的 oGVHD 患者是否存在差异,以及造成这种差异的潜在机制尚不明确,而针对不同 oGVHD 患者的具体情况用药对提高疗效具有重要临床意义。慢性 oGVHD 病理过程受多种免疫细胞及相关炎症因子调节,检测患者泪液中特定的炎症因子是监测慢性 oGVHD 病情变化、研究相关病理机制的可行方法^[14]。近年来,随着微量蛋白检测技术的进步,泪液炎症因子检测已成为研究 oGVHD 的重要手段。多项研究表明,泪液中白细胞介素 (interleukin, IL)-2、IL-6、IL-8、IL-10、IL-17、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 等含量的改变有助于预测慢性 oGVHD 的发生,此外 IL-6、IL-8、IL-10、TNF- α 等炎症因子含量变化程度有助于判断慢性 oGVHD 的严重程度^[15-20]。本研究团队在前期研究中也发现,泪液中 IL-6 和 IL-8 含量的改变与慢性 oGVHD 的治疗效果有关^[21]。因此我们推测,泪液中炎症因子含量的动态改变或有助于揭示影响他克莫司和环孢素滴眼液治疗慢性 oGVHD 效果的分子机制。本研究拟比较采用 1% 他克莫司滴眼液和 0.05% 环孢素滴眼液治疗慢性 oGVHD 患者干眼相关指标及泪液炎症因子的不同变化,探讨影响 oGVHD 对不同治疗药物反应的因素,为临床上 oGVHD 治疗的药物选择及预后评估提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用随机对照研究方法,纳入 2020 年 4 月至 2021 年 4 月于北京大学第三医院眼科确诊为慢性 oGVHD 的患者 60 例 60 眼,采用随机数字表法随机分为他克莫司组 30 例 30 眼和环孢素组 30 例 30 眼。用药后 1 个月随访患者信息,排除不符合标准的患者,将他克莫司组 21 例 21 眼和环孢素组 12 例 12 眼纳入后续研究。病例纳入标准:依据 2014 年美国国家卫生研究院共识,纳入慢性 GVHD 且合并新发干眼患者。干眼诊断标准参考 2013 年版《干眼临床诊疗专家共识》:(1)有干燥感、异物感、灼烧感、疲劳感、不适感、视力波动等眼部主观症状之一,泪膜破裂时间(break-up time, BUT) ≤ 5 s 或 Schirmer 试验 I (Schirmer I test, S I t) ≤ 5 mm/5 min,可诊断干眼;(2)有上述主观症状之一, $5 \text{ s} \leq \text{BUT} \leq 10 \text{ s}$ 或 $5 \text{ mm} \leq \text{S I t} \leq 10 \text{ mm}/5 \text{ min}$ 时,若角膜荧光素钠染色阳性,可诊断干眼^[22]。排除标准:(1)在过去 6 个月内有眼科手术史;(2)患有其他眼部疾病,如自身免疫性疾病、青光眼、严重感染、视网膜病变、眼部变态反应、白内障、眼外伤等;(3)入组前眼部曾使用免疫抑制剂或糖皮质激素;(4)依从性差,不能定期随访者。2 个组间患者性别分布、年龄、干眼相关指标、泪液因子水平等基线特征比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$) (表 1)。本研究遵循《赫尔辛基宣言》,研究方案经北京大学第三医院医学科学研究伦理委员会批准(批文号:M2020489)。所有患者均了解本研究目的和方法并自愿签署知情同意书。

表 1 2 个组患者基线特征比较

Table 1 Comparison of demographics between two groups

项目	他克莫司组($n=21$)	环孢素组($n=12$)	χ^2/Z 值	P 值
性别构成比(男/女, n) ^a	10/11	8/4	1.117	0.291
年龄[$M(Q_1, Q_3)$, 岁] ^b	25(11, 37)	40(15, 43)	-1.292	0.203
OSDI 评分[$M(Q_1, Q_3)$, 分] ^b	29(26, 59)	43(14, 58)	-0.234	0.825
角膜荧光素钠染色评分[$M(Q_1, Q_3)$, 分] ^b	13(6, 15)	10(4, 15)	-1.025	0.314
BUT[$M(Q_1, Q_3)$, s] ^b	2(1, 2)	2(1, 3)	-0.476	0.659
S I t[$M(Q_1, Q_3)$, mm/5 min] ^b	1(1, 2)	1(1, 2)	-0.501	0.625
泪液 IL-6 质量浓度[$M(Q_1, Q_3)$, pg/ml] ^b	143.2(66.1, 232.2)	77.8(26.3, 544.3)	-0.150	0.897
泪液 IL-8 质量浓度[$M(Q_1, Q_3)$, pg/ml] ^b	4568(1905, 9420)	6530(1540, 8761)	-0.075	0.956
泪液 IL-17 质量浓度[$M(Q_1, Q_3)$, pg/ml] ^b	31.7(7.5, 57.9)	36.0(15.3, 52.1)	-0.225	0.832
泪液 EGF 质量浓度[$M(Q_1, Q_3)$, pg/ml] ^b	86.8(36.0, 218.5)	139.7(42.8, 286.2)	-0.823	0.427
泪液 TNF- α 质量浓度[$M(Q_1, Q_3)$, pg/ml] ^b	12.0(5.3, 38.5)	39.7(11.7, 87.2)	-1.871	0.063

注:(a: χ^2 检验; b: Mann-Whitney U 检验) OSDI: 眼表疾病指数; BUT: 泪膜破裂时间; S I t: Schirmer 试验 I; IL: 白细胞介素; EGF: 表皮生长因子; TNF: 肿瘤坏死因子

Note: (a: χ^2 test; b: Mann-Whitney U test) OSDI: Ocular Surface Disease Index; BUT: break-up time; S I t: Schirmer I test; IL: interleukin; EGF: epidermal growth factor; TNF: tumor necrosis factor

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 2 个组分别采用不同的免疫抑制剂局部点眼,他克莫司组主要采用 0.1% 他克莫司滴眼液(日本千寿制药株式会社)点眼,2 次/日;环孢素组采用 0.05% 环孢素滴眼液(沈阳兴齐眼药股份有限公司)点眼,4 次/日。此外,2 个组患眼均采用 0.1% 氟米龙滴眼液[参天制药(中国)有限公司]2 次/日、小牛血去蛋白提取物眼用凝胶(沈阳兴齐眼药股份有限公司)3 次/日、0.1% 玻璃酸钠滴眼液(德国 URSAPHARM Arzneimittel GmbH 公司)8 次/日点眼,进行抗炎和润滑治疗。

1.2.2 有效性指标评估 记录治疗前及治疗后 1 个月检查结果。疗效指标包括治疗前后干眼症状评分、角膜荧光素钠染色评分和 BUT。(1)干眼症状评分采用眼表疾病指数(Ocular Surface Disease Index, OSDI)问卷进行评估,OSDI 评分 = (100 × 得分总和) / (4 × 回答问题总数)^[23-24]。(2)角膜荧光素钠染色评分用 1 滴无菌生理盐水润湿荧光素钠眼科检测试纸,将试纸条轻轻接触患者下眼睑结膜囊,嘱患者瞬目,使荧光素钠染液与泪液混合后,裂隙灯显微镜(德国蔡司公司)钴蓝光下观察患者角膜染色点数。将角膜分为 5 个象限,每个象限根据染色点数进行角膜荧光素钠染色评分。无染色为 0 分;染色点 1 ~ 30 个为 1 分;染色点 > 30 个但无融合为 2 分;可见角膜丝状物附着、点状角膜病变融合、角膜溃疡为 3 分;每眼最终评分为 5 个象限的评分之和^[24]。(3)BUT 嘱患者瞬目 3 次,双眼平视前方,用裂隙灯显微镜在钴蓝光下观察患者末次瞬目至角膜出现首个黑斑的时间,重复测量 3 次,取平均值。

1.2.3 泪液收集与检测

用 30 μl 无菌生理盐水点眼,利用毛细管吸取冲洗液并收集于无菌 EP 管中, -80 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱中保存。采用 Luminex 液相芯片法测定泪液中 IL-6、IL-8、IL-17、EGF 和 TNF- α 含量。将泪液标本置于冰上溶解, 3 000 $\times g$ 离心 10 min, 取 25 μl 上清进行检测。参照 ProcartaPlex 多重免疫分析试剂盒(美国赛默飞世尔科技公司)说明书的方法

梯度稀释标准品,采用超声破碎仪(VCX130,美国 Sonics 公司)处理预混合微球 30 s,涡旋振荡器上振荡 1 min,按每孔 25 μ l 加入板中。取 25 μ l 处理好的标准品、样品、空白对照分别加入对应孔中并贴上封口膜,放置在平板摇床上,于 4 $^{\circ}$ C 避光振荡过夜。采用洗涤缓冲液洗板 3 次,每孔加入 25 μ l 二抗,平板摇床上室温避光孵育 2 h。每孔加入 25 μ l 链酶亲和素-藻红蛋白,在平板摇床上室温避光孵育 30 min,采用洗涤缓冲液洗板 3 次。每孔加入 150 μ l 鞘液,摇床上室温避光振荡 5 min。将平板置入 Luminex 200 检测仪器(美国赛默飞世尔科技公司),分析每孔平均荧光强度,采用标准曲线公式计算样品中各细胞因子质量浓度。

1.3 统计学方法

采用 GraphPad Prism 8.0 统计学软件进行统计分析。计量资料数据经 Shapiro-Wilk 检验证实不符合正态分布,以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示。他克莫司组与环孢素组治疗前后各指标的差值比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料用频数表示,组间差异比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 个组患眼治疗前后干眼相关指标差值比较

他克莫司组和环孢素组治疗后 OSDI 评分分别为 33(16,41)分和 10(9,17)分,角膜荧光素钠染色评分分别为 3(2,6)分和 3(1,5)分,BUT 分别为 2(2,4)s 和 4(2,4)s。治疗前后环孢素组 OSDI 评分改善程度明显优于他克莫司组,差异有统计学意义($Z = -2.547, P = 0.009$)。2 个组间治疗前后角膜荧光素钠染色评分差值和 BUT 差值比较差异均无统计学意义($Z = -0.526, -0.804$,均 $P > 0.05$)(表 2)。

2.2 2 个组患眼治疗前后泪液炎症因子质量浓度差值比较

他克莫司组治疗后泪液中 IL-6、IL-8、IL-17、EGF 和 TNF- α 质量浓度分别为 49.8(26.3, 91.5)、2 432(957, 3 882)、9.6(4.8, 47.2)、66.5(26.0, 219.1) 和 14.7(2.5, 27.4) pg/ml,环孢素组分别为 45.5(10.7, 243.9)、3 779(195, 7 774)、27.5(12.7,

40.6)、39.0(21.9, 391.0) 和 20.0(8.7, 47.6) pg/ml。2 个组治疗前后 IL-6、IL-8、IL-17、EGF 和 TNF- α 质量浓度差值比较差异均无统计学意义($Z = -0.487, -0.112, -0.412, -1.085, -1.198$,均 $P > 0.05$)(表 3)。

表 2 2 个组患者治疗前后 OSDI 评分、角膜荧光素钠染色评分和 BUT 差值比较 [$M(Q_1, Q_3)$]

Table 2 Comparison of OSDI score, corneal fluorescein staining score and BUT differences before and after treatment between two groups [$M(Q_1, Q_3)$]

组别	眼数	治疗前后差值		
		OSDI 评分(分)	角膜荧光素钠染色评分(分)	BUT(s)
他克莫司组	21	0.4(-5.6, 21.5)	5.0(2.5, 10.0)	0.0(-3.0, 0.0)
环孢素组	12	27.2(4.6, 45.0)	3.5(-0.5, 13.8)	-1.5(-3.0, 0.0)
Z 值		-2.547	-0.526	-0.804
P 值		0.009	0.611	0.437

注:(Mann-Whitney U 检验) OSDI:眼表疾病指数;BUT:泪膜破裂时间

Note:(Mann-Whitney U test) OSDI:Ocular Surface Disease Index;BUT:break-up time

表 3 2 个组患眼治疗前后 IL-6、IL-8、IL-17、EGF 和 TNF- α 质量浓度差值比较 [$M(Q_1, Q_3)$, pg/ml]

Table 3 Comparison of IL-6, IL-8, IL-17, EGF and TNF- α concentrations differences before and after treatment between two groups [$M(Q_1, Q_3)$, pg/ml]

组别	眼数	治疗前后差值				
		IL-6	IL-8	IL-17	EGF	TNF- α
他克莫司组	21	58.7(-22.2, 142.7)	1 187(-170, 5 054)	1.0(-22.0, 34.9)	2.6(-70.2, 65.3)	1.2(-5.4, 8.8)
环孢素组	12	41.5(3.5, 243.2)	1 547(151, 5 431)	7.5(-1.3, 27.4)	63.0(-19.1, 145.7)	10.4(-4.3, 41.2)
Z 值		-0.487	-0.112	-0.412	-1.085	-1.198
P 值		0.645	0.927	0.691	0.291	0.242

注:(Mann-Whitney U 检验) IL:白细胞介素;EGF:表皮生长因子;TNF:肿瘤坏死因子

Note:(Mann-Whitney U test) IL:interleukin;EGF:epidermal growth factor;TNF:tumor necrosis factor

3 讨论

IL-6 是一种典型的多效性细胞因子,在正常机体免疫中发挥重要功能,异常表达时可能会引发多种免疫性疾病^[25]。目前,已有多项研究报道了 IL-6 在慢性 oGVHD 患者泪液中的异常高表达,且 IL-6 的含量与该病的严重程度显著相关^[15-17],这些研究表明 IL-6 异常高表达与慢性 oGVHD 的发生和发展密切相关,提示 IL-6 或许是治疗慢性 oGVHD 的重要靶点。本研究结果显示,点眼治疗后 1 个月,2 个组患者泪液中 IL-6 含量均降低,但 2 个组间差异无统计学意义,提示 1% 他克莫司滴眼液与 0.05% 环孢素滴眼液在调节 IL-6 表达方面无显著差异。IL-8 是一种低相对分子质量多肽,其特征性生物效应主要包括趋化及激活中性粒细胞^[26],提示 0.1% 他克莫司滴眼液对慢性 oGVHD 的治疗效果或与其调节中性粒细胞的功能相关。有研究在

慢性 oGVHD 患者泪液冲洗物的涂片中观察到中性粒细胞相关成分^[20],我们在临床检查中也发现部分患者经结膜印迹细胞检查可检出中性粒细胞浸润。本研究结果显示,2 种滴眼液在调节 oGVHD 患者眼表中性粒细胞功能方面无显著差异。

本研究结果显示,治疗后环孢素组患者的 OSDI 评分改善程度明显优于他克莫司组,提示经 0.05% 环孢素滴眼液治疗后患者眼表舒适度更佳,这可能与 0.1% 他克莫司滴眼液具有一定刺激性而引发患者眼表的不适感有关。这提示我们,对于未检出中性粒细胞浸润的慢性 oGVHD 患者,应用 0.05% 环孢素滴眼液进行治疗可能有更好的舒适度。

本研究的不足之处主要在于随访时间较短,未能对泪液炎症因子的含量进行多个时间点的检测,且样本量较小,也可能会导致检测结果的偏倚。因此,本研究结果仍有待后续研究进一步验证。

综上所述,本研究结果表明 2 种药物在调节慢性 oGVHD 患者泪液中各因子表达方面无显著差异。此外,慢性 oGVHD 患者应用 0.05% 环孢素滴眼液治疗可能比 0.1% 他克莫司滴眼液有更好的舒适度。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 马驹:设计试验、实施研究、采集数据、分析/解释数据、文章撰写;申展、胡博浩、赵英涵、刘姝婉、吴蓉:实施研究、采集数据;彭荣梅:实施研究、采集数据、指导试验;洪晶:酝酿和设计试验、实施研究、对文章的知识性内容作批判性审阅及定稿

参考文献

- [1] Gooley TA, Chien JW, Pergam SA, et al. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(22): 2091-2101. DOI: 10.1056/NEJMoa1004383.
- [2] Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, et al. Graft-versus-host disease [J]. *Lancet*, 2009, 373(9674): 1550-1561. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60237-3.
- [3] Bruscolini A, Gharbiya M, Sacchetti M, et al. Involvement of ocular surface in graft-versus-host disease: an update from immunopathogenesis to treatment [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(9): 6190-6199. DOI: 10.1002/jcp.30304.
- [4] Cheng X, Huang R, Huang S, et al. Recent advances in ocular graft-versus-host disease [J/OL]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1092108 [2022-10-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9905686/>. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1092108.
- [5] Wolff D, Radojevic V, Lafyatis R, et al. National institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: IV. The 2020 highly morbid forms report [J]. *Transplant Cell Ther*, 2021, 27(10): 817-835. DOI: 10.1016/j.jctc.2021.06.001.
- [6] Carreno-Galeano JT, Dohlman TH, Kim S, et al. A review of ocular graft-versus-host disease: pathophysiology, clinical presentation and management [J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2021, 29(6): 1190-1199. DOI: 10.1080/09273948.2021.1939390.
- [7] 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. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.12.001.
- [8] Nassar A, Tabbara KF, Aljurf M. Ocular manifestations of graft-versus-host disease [J]. *Saudi J Ophthalmol*, 2013, 27(3): 215-222. DOI:

10.1016/j.sjopt.2013.06.007.

- [9] Nair S, Vanathi M, Mukhija R, et al. Update on ocular graft-versus-host disease [J]. *Indian J Ophthalmol*, 2021, 69(5): 1038-1050. DOI: 10.4103/ijo.IJO_2016_20.
- [10] Dietrich-Ntoukas T, Cursiefen C, Westekemper H, et al. Diagnosis and treatment of ocular chronic graft-versus-host disease: report from the German-Austrian-Swiss Consensus Conference on Clinical Practice in chronic GVHD [J]. *Cornea*, 2012, 31(3): 299-310. DOI: 10.1097/ICO.0b013e318226bf97.
- [11] 孙素花, 洪晶. 眼部移植抗宿主病治疗进展 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2022, 40(3): 280-283. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210922-00525. Sun SH, Hong J. Progress in the treatment of ocular graft-versus-host disease [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2022, 40(3): 280-283. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210922-00525.
- [12] Soleimani M, Mahdavi Sharif P, Cheraqpour K, et al. Ocular graft-versus-host disease (oGVHD): from A to Z [J]. *Surv Ophthalmol*, 2023, 68(4): 697-712. DOI: 10.1016/j.survophthal.2023.02.006.
- [13] Chiang TL, Sun YC, Wu JH, et al. The ocular graft-versus-host disease: the path from current knowledge to future managements [J]. *Eye (Lond)*, 2023, 37(10): 1982-1992. DOI: 10.1038/s41433-022-02288-9.
- [14] 邱媛, 洪晶. 眼部移植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.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] Hu B, Qiu Y, Hong J. Tear cytokine levels in the diagnosis and severity assessment of ocular chronic graft-versus-host disease (GVHD) [J]. *Ocul Surf*, 2020, 18(2): 298-304. DOI: 10.1016/j.jtos.2019.12.005.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] An S, Raju I, Surenkhuu B, et al. Neutrophil extracellular traps (NETs) contribute to pathological changes of ocular graft-vs.-host disease (oGVHD) dry eye: implications for novel biomarkers and therapeutic strategies [J]. *Ocul Surf*, 2019, 17(3): 589-614. DOI: 10.1016/j.jtos.2019.03.010.
- [21] Ma J, Shen Z, Peng R, et al. Tear cytokines associated with therapeutic effects in chronic ocular graft-versus-host disease [J]. *Cornea*, 2023, 42(2): 211-216. DOI: 10.1097/ICO.0000000000003081.
- [22] 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.0412-4081.2013.01.020.
- [23] Miller KL, Walt JG, Mink DR, et al. Minimal clinically important difference for the ocular surface disease index [J]. *Arch Ophthalmol*, 2010, 128(1): 94-101. DOI: 10.1001/archophthalmol.2009.356.
- [24] Shen Z, Ma J, Peng R, et al. Biomarkers in ocular graft-versus-host disease: implications for the involvement of B cells [J/OL]. *Transplant Cell Ther*, 2022, 28(11): 749. e1-749. e7 [2022-10-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35914728/>. DOI: 10.1016/j.jctc.2022.07.023.
- [25] Mihara M, Hashizume M, Yoshida H, et al. IL-6/IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2012, 122(4): 143-159. DOI: 10.1042/CS20110340.
- [26] Baggiolini M, Clark-Lewis I. Interleukin-8, a chemotactic and inflammatory cytokine [J]. *FEBS Lett*, 1992, 307(1): 97-101. DOI: 10.1016/0014-5793(92)80909-z.

(收稿日期: 2023-03-10 修回日期: 2023-08-25)

(本文编辑: 刘艳 施晓萌)

