

雌激素缺乏对泪腺纤维化作用机制研究进展

陈圆圆¹ 马建民²

¹潍坊医学院临床医学院, 潍坊 261000; ²首都医科大学附属北京同仁医院 北京同仁眼科中心
北京市眼科学与视觉科学重点实验室, 北京 100730

通信作者: 马建民, Email: jmma@sina.com

【摘要】 纤维化是一种以细胞外基质过度积累为特征的过程, 这一过程由长期慢性炎症反应和多种致病因素启动, 与炎症反应和组织再生密切相关, 对组织或器官起到防御修复的作用, 但是在组织或器官持续损伤的情况下成为一种不受控制且不可逆的病理性纤维化。雌激素是一种天然的抗氧化剂, 雌激素治疗被认为是一种抗氧化的可靠治疗方式, 可以对抗多种疾病的炎症和损伤性临床症状。雌激素缺乏可引起炎症细胞在泪腺组织中的积累, 加速泪腺组织的退行性改变, 促使泪腺组织炎症和纤维化的发生, 对泪腺组织形态、免疫反应和功能等均有影响, 然而泪腺组织纤维化发生和发展的具体机制尚不明确。临床上, 泪腺纤维化对一线治疗药物糖皮质激素反应不敏感, 导致患者泪腺炎性浸润反复发作、迁延不愈, 严重影响病患生活质量。本文从泪液生成、雌激素缺乏对泪腺纤维化相关疾病的影响、泪腺细胞的上皮-间充质转化与泪腺纤维化的关系、雌激素缺乏导致细胞衰老和泪腺纤维化的可能作用机制等方面, 就雌激素缺乏对泪腺纤维化的作用机制及研究现状进行综述, 为相关研究及临床应用提供参考。

【关键词】 泪腺; 纤维化; 雌激素; 炎症; 作用机制

基金项目: 北京市自然科学基金 (7222025); 北京市医院管理中心登峰人才计划 (DFL20190201); 北京市科技新星计划交叉合作课题 (20220484218)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20230612-00002

Research progress on the mechanism of estrogen deficiency on lacrimal gland fibrosis

Chen Yuanyuan¹, Ma Jianmin²

¹School of Clinical Medicine, Weifang Medical University, Weifang 261000, China; ²Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing Tongren Eye Center, Beijing Ophthalmology & Vision Science Key Lab, Beijing 100730, China

Corresponding author: Ma Jianmin, Email: jmma@sina.com

【Abstract】 Fibrosis is a process characterized by excessive accumulation of extracellular matrix. This process is initiated by long-term chronic inflammatory response and a variety of pathogenic factors. It is closely related to inflammatory response and tissue regeneration, and plays a role in defense and repair of tissues or organs. However, it becomes an uncontrolled and irreversible pathological fibrosis in the case of continuous damage to tissues or organs. Estrogen is a natural antioxidant, and estrogen therapy is considered to be a reliable treatment for anti-oxidation, which can fight against inflammatory and traumatic clinical symptoms of many diseases. Estrogen deficiency can cause the accumulation of inflammatory cells in lacrimal gland tissue, accelerate the degenerative changes of lacrimal gland tissue, promote the occurrence of inflammation and fibrosis of lacrimal gland tissue, and affect the morphology, immune response and function of lacrimal gland tissue. However, the specific mechanism of the occurrence and development of lacrimal gland tissue fibrosis is still unclear. In clinical practice, lacrimal gland fibrosis is not sensitive to the first-line treatment drug glucocorticoid response, resulting in repeated episodes of lacrimal gland inflammatory infiltration and delayed healing, which seriously affects the quality of life of patients. This article reviews the mechanism and research status of estrogen deficiency in lacrimal gland fibrosis from the aspects of tear production, the effect of estrogen deficiency on lacrimal gland fibrosis-related diseases, the relationship between epithelial-mesenchymal transition of lacrimal gland cells and lacrimal gland fibrosis, and the possible mechanism of estrogen deficiency leading to cell senescence and lacrimal gland fibrosis, so as to provide reference for related research and clinical application.

[Key words] Lacrimal gland; Fibrosis; Estrogen; Inflammation; Mechanism

Fund program: Beijing Natural Science Foundation (7222025); Beijing Hospital Management Center Dengfeng Talent Plan (DFL20190201); Beijing Science and Technology Star Program Cross-Cooperation Project (20220484218)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20230612-00002

雌激素是一种天然抗氧化剂,对多种组织器官具有保护作用。雌激素受体已被证明存在于泪腺组织中,可以影响泪腺组织形态、免疫反应和泪液分泌等。雌激素缺乏对泪腺炎症和纤维化的产生和发展起到重要作用。泪腺炎症浸润是泪腺组织损伤的重要原因,雌激素缺乏可导致淋巴细胞浸润,B淋巴细胞分泌的多种炎症因子与上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)相关,可导致泪腺上皮细胞转化为间质细胞,修复损伤泪腺。当EMT发展到一定程度后,泪腺上皮细胞分泌功能降低,腺泡间细胞外基质沉积,胶原纤维/蛋白增多,泪腺正常生理结构和功能受损。此外,纤维化疾病与多种衰老相关疾病相关,雌激素缺乏使得其自分泌及旁分泌因子减少对泪腺细胞的保护功能降低,细胞氧化应激损伤严重进而加速细胞衰老。

泪腺纤维化是一种病程进展缓慢的病理过程,病变多为双侧。与慢性泪腺炎相关的多种疾病在经过炎性浸润后均不可避免地发生泪腺纤维化。慢性泪腺炎中免疫反应是主要原因,多为眼眶疾病的一部分,如炎性假瘤、良性淋巴上皮病变等;肉瘤样病、原发性干燥综合征(primary Sjögren syndrome, pSS)也可累及泪腺,亦表现为慢性泪腺炎。其中泪腺良性淋巴上皮病变(lacrimal gland benign lymphoepithelial lesion, LGBLEL)是一种以泪腺组织中大量淋巴细胞浸润、腺体萎缩和不同程度纤维化为主要病理组织学特征的良性炎性病变。LGBLEL的临床表现主要以双侧或单侧泪腺弥漫性无痛性肿大、眼睑肿胀为特征,反复发作可导致泪腺纤维化,破坏泪腺的正常功能,严重影响患者的生活质量。目前,LGBLEL的发病机制和始动因素尚不明确,国内外提出的假说认为可能与雌激素水平紊乱、病毒诱导、自身免疫功能障碍等有关。pSS眼部发病与良性淋巴上皮病变病理变化极为相似,好发人群为中老年女性,其发病机制也受多种因素影响极为复杂,如雌激素水平降低、眼表上皮细胞病变、免疫性炎症、眼表或泪腺细胞凋亡以及外界环境刺激等,这些原因导致泪腺功能降低、泪腺纤维化程度加重以及眼表结构损坏从而导致干眼的发生和发展。目前,与雌激素相关的泪腺纤维化发生机制的研究尚不明确,揭示雌激素缺乏与泪腺纤维化的作用机制将为慢性泪腺炎纤维化的临床治疗提供新的思路和靶点。

1 泪腺的结构及泪液的生成

1.1 泪腺结构

泪腺是分泌泪液的外分泌管状腺体,其表面有薄层被膜覆盖。成熟的泪腺由结缔组织深入实质,将泪腺组织分隔成许多小叶,小叶中的浆液性腺泡中含有大量的分泌腺泡细胞,周围环绕着肌上皮细胞和导管上皮细胞。腺泡细胞间有散在的淋

巴细胞、树突状细胞、巨噬细胞及浆细胞,这些细胞可参与泪腺相关的免疫反应^[1]。

1.2 泪液产生

泪腺的分泌功能完全依赖于泪腺上皮细胞类型的发育和分化^[2]。泪腺的上皮结构由腺泡细胞、导管上皮细胞和肌上皮细胞构成^[3]。泪液的分泌主要过程为腺泡细胞分泌初级泪液;导管上皮细胞在初级泪液离开导管并流到眼表之前,改变液体的电解质成分;在这个过程中,肌上皮细胞具有收缩功能,可发挥平滑肌细胞的作用,有助于排出分泌的液体;并且,肌上皮细胞还具有上皮细胞的特性,含有角蛋白的中间丝。泪腺由副交感神经和交感神经支配,通过调控上述3种细胞控制泪腺蛋白质、电解质和水分的分泌^[2]。在正常生理状态下,刺激眼表感觉神经可激活支配腺泡、导管和血管的副交感神经的反射回路,进而经过上述过程分泌泪液^[4]。

2 雌激素缺乏对泪腺纤维化相关疾病的影响

泪腺相关的慢性炎症性疾病,如干燥综合征眼病、LGBLEL、免疫球蛋白G4相关眼病,具有相似的慢性炎症浸润的病理过程,并且在炎症浸润后会出现不同程度的泪腺纤维化病理改变。雌激素除对生殖系统发挥作用外,还可对多种器官,如眼、外分泌腺、胃肠道及骨骼等起到支持和保护作用^[5]。雌激素可以抑制泪腺中炎症细胞的积累,雌激素治疗则可延缓泪腺组织的退行性改变,进而抑制泪腺组织衰老。动物实验显示,卵巢切除小鼠泪腺组织中淋巴细胞数目明显增加,其中增加的CD4⁺T细胞和B淋巴细胞均参与炎症反应的发生^[6]。另有动物实验发现,卵巢切除大鼠的泪腺组织中白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子 α 、以及 γ 干扰素水平显著升高^[7]。泪腺纤维化常伴随泪液分泌减少、间质纤维化,而雌激素缺乏可能引发泪腺慢性炎症,进而导致发生纤维化,严重影响泪腺正常生理功能。

3 泪腺细胞 EMT 与泪腺纤维化的关系

3.1 泪腺 EMT 与泪腺纤维化

EMT在胚胎发生过程的组织重塑中起主要作用,EMT可帮助上皮细胞获得迁移/侵袭特性^[8]。在EMT过程中,上皮细胞失去细胞间附着力和极性,在细胞骨架重塑后,上皮特异性标志物获得间充质表型^[9-11]。目前认为,EMT一般被分为3种类型,其中I型EMT发生在胚胎发生期间,II型EMT发生在组织修复/再生的纤维化期间,III型EMT发生在肿瘤侵袭和转移期间^[12]。泪腺慢性炎症时期组织损伤修复与泪腺上皮细胞发生II型EMT有关。

虽然在不同组织和疾病中,通过间充质转化产生肌成纤维

细胞的祖细胞类型和细胞程序可能存在差异,但其对纤维化起始、维持及进展的作用被认为是普遍存在的^[13]。所有纤维化疾病均表现为浸润性、合成性、收缩性、增殖性并且活化成纤维细胞积聚^[14]。促纤维化细胞因子转化生长因子 β (transforming growth factor, TGF- β)可诱导多种祖细胞系分化,包括上皮细胞、内皮细胞、成纤维细胞以及周细胞^[15-16]。纤维性疾病中肌成纤维细胞的具体来源仍然存在争议,可能来源于多种途径,既可来自上皮细胞的转化,也可来自成纤维细胞的转变。在泪腺中肌成纤维细胞对于纤维化起着非常重要的作用,在泪腺纤维化时细胞外基质的积累大多数来源于肌成纤维细胞、成纤维细胞等间质细胞的分泌,这种细胞外基质由胶原、层连蛋白、纤连蛋白、基质蛋白组成,细胞外基质是细胞赖以生存的细胞外环境。纤维化疾病的共同特征就是细胞外基质过度沉积和组织结构重构,从而使得上皮细胞减少间质细胞增多,肌成纤维细胞分泌细胞外基质的能力显著强于成纤维细胞^[15]。伴随 TGF- β 介导的典型细胞表型改变上皮-间质或内皮-间质转化,成熟极化细胞状态上皮标志物的下调和间充质标志物的上调,如 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)、波形蛋白、纤维胶原和基质金属蛋白酶 2/9^[13,17]。

NOTCH、WNT、TGF- β 和 Hedgehog 通路调节的 EMT 是泪腺发育的关键机制。有研究表明,NOTCH 信号通路对发育中泪腺的平均小叶大小和平均小叶数量影响明显。NOTCH、WNT、TGF- β 和 Hedgehog 信号通路中涉及的大多数基因在胚胎期和成年期的泪腺中均有表达。这种持续表达证实了 NOTCH、WNT、TGF- β 和 Hedgehog 信号级联在泪腺发育和维持成人泪腺内环境稳定中发挥作用的假说。重要的是,这些信号级联并不独立工作,而是彼此间存在稳定的串扰^[18]。这些通路可以激活 EMT 的调节因子,因此可能参与发育中腺体的形态调节^[19]。在成人泪腺中,这些调节通路依然存在,且对泪腺的生理及病理功能起到调控作用。

多种器官和组织的炎症浸润可发展为纤维化,良性淋巴上皮病变被认为是一种与 IgG4 相关的慢性炎症性疾病,其特征为唾液腺和泪腺弥漫性增大、血清 IgG4 水平升高、IgG4 阳性浆细胞大量浸润、唾液腺和泪腺腺体中发生纤维化,显微镜检查可见淋巴细胞浸润^[20]。当该病发生于泪腺时,被称为泪腺良性淋巴上皮病变(lacrimal gland benign lymphoepithelial lesions, LGBLEL),其主要临床特征为双眼或单眼眼睑肿胀及泪腺肿大,且好发于中年女性。20 世纪 50 年代,根据其病理特征, LGBLEL 曾被纳入 pSS 的范畴^[21-22]。但 LGBLEL 现在被视为是与 pSS 截然不同的疾病,有证据表明, LGBLEL 是 IgG4 相关疾病^[23],与干燥综合征眼病的表现并不一致,但其纤维化病理进程相似。在纤维化过程中,腺泡肌上皮表达的 E-钙黏蛋白水平降低,Snail 水平升高。Snail 是 EMT 的主要调节者,可通过抑制 E-钙黏蛋白的表达,参与 EMT 的发生和发展。LGBLEL 泪腺肌上皮细胞也表达高水平的热休克蛋白 47(heat shock protein 47, HSP47),而 HSP47 通常与纤维化改变有关。此外,腺泡肌上皮细胞表达高水平的 α -SMA 和 F-肌动蛋白,这表明细胞中存在细胞骨架或结构变化。这些变化表明 IgG4 相关

LGBLEL 腺泡肌上皮的表型中上皮特征减少和成纤维细胞特征增加,提示 EMT 与 IgG4 相关 LGBLEL 的泪腺纤维化有关。

3.2 泪腺肌上皮细胞与 EMT

目前认为成熟的肌上皮细胞具有收缩能力,其形态类似于平滑肌细胞但功能特征与上皮细胞相似。已有文献证明肌上皮细胞在泪腺的发育、内环境稳定以及稳定泪腺分泌腺泡的正常结构中发挥关键作用,如肌上皮细胞参与腺体组织中的细胞外基质的形成,参与上皮和基质之间的信号转换;肌上皮细胞具有高度可塑性,能够分化为多个细胞系。在泪腺和其他外分泌腺中,肌上皮细胞合成基膜,并在腺泡和导管细胞周围形成功能网络。有文献认为肌上皮细胞可以维持腺体结构的完整性,并将代谢物运输至分泌细胞^[2]。研究发现,干燥综合征患者泪腺肌上皮细胞表现出部分肌成纤维细胞样细胞表型,提示肌上皮细胞的间质可塑性被改变,这可能由泪腺慢性炎症引发,泪腺对慢性炎症适应不良而导致腺体纤维化^[24]。

在慢性移植抗宿主病(chronic graft-versus-host disease, cGVHD)患者的泪腺中,表达 HSP47 的间质细胞与表达 HSP47 的肌上皮细胞相邻,cGVHD 上皮细胞获得了间充质表型。此外,在 FSP1⁺ 上皮细胞周围也发现了表达 FSP1 的梭形肌上皮细胞,表明这些细胞来源于肌上皮细胞。研究表明,泪腺肌上皮细胞通过与淋巴细胞的相互作用被激活,并受迁移而来的炎症细胞及眼部上皮细胞释放的细胞因子风暴影响,促进上皮细胞向间充质表型的转变。活化的基底上皮分泌异常的胶原束,导致 cGVHD 患者结膜和泪腺 EMT 和纤维化^[25]。

间充质细胞中的成纤维细胞是一类异质性群体,被认为来自至少 3 种不同的来源:(1)骨髓,包括骨髓来源的循环祖细胞和成纤维细胞;(2)先前存在的纤维母细胞;(3)EMT 产生的上皮源性成纤维细胞。泪腺中上皮细胞通过 EMT 可以下调上皮特征并获得间充质特征,在 EMT 过程中,上皮细胞失去连接和顶叶极性,重组细胞骨架,改变决定细胞形态和重新编程基因表达的的信号程序,增加单个细胞的运动能力,并促进侵袭性表型形成^[23]。既往研究认为成纤维细胞可分化为肌成纤维细胞,增强增殖和抗凋亡能力,并刺激良性淋巴上皮病变的发生和发展。目前普遍认为,肌上皮细胞在外分泌腺体中起着重要的收缩功能,这种细胞具有高度可塑性介于细胞的特征,其分化能力较强^[3]。成人泪腺中含有表达 α -SMA 的肌上皮祖细胞,在 IL-1 诱导的泪腺分泌功能受损小鼠模型中,泪腺再生,细胞功能迅速恢复,并伴有腺泡和肌上皮细胞增殖,这表明肌上皮细胞起源于泪腺的祖细胞^[26],肌成纤维细胞在损伤修复过程中分泌细胞外基质为细胞生存提供环境,同样起源的肌上皮细胞和肌成纤维细胞发生转化的可能也就越大。

3.3 雌激素与泪腺 EMT

雌激素中的雌二醇在人体内含量最高且活性最强,已有研究证明在眼部器官中雌激素可以影响泪腺组织形态、免疫反应和泪液分泌等,雌激素受体已被证明存在于泪腺组织中^[27]。雌激素缺乏对于炎症的发生和发展起重要作用。现有实验研究表明,雌激素缺乏与多种炎症因子分泌有关^[28],在泪腺慢性炎症性疾病中, LGBLEL 的病变泪腺组织中出现 B 淋巴细胞、T

淋巴细胞等炎症细胞浸润,雌激素缺乏会导致泪腺炎性浸润,淋巴细胞分泌多种炎症因子,其中 TGF- β 是公认的在体外也可以促进细胞 EMT 的炎症因子。雌激素受体 α (estrogen-related receptor α , Er α) 在其他多种与 EMT 相关疾病中起着重要作用,其参与 TGF- β 转化诱导的骨肉瘤细胞上皮-间充质转化^[29],在系统性硬化症中,雌激素可以抵消 TGF- β 的纤维化作用,并且抑制雌激素的释放可以加剧皮肤纤维化。17- β -雌二醇处理成纤维细胞可以显著降低 TGF- β 对胶原合成和肌成纤维细胞分化的刺激作用,减少经典 TGF- β 信号的激活,并显著减少 TGF- β 靶基因的表达^[30]。目前,对于雌激素对泪腺的保护作用研究尚不深入,尽管雌激素缺乏已被证明与人体内多个部位诱发 EMT 相关炎症因子存在关联,但雌激素缺乏与 EMT、泪腺纤维化之间的关系仍需进一步研究。

4 雌激素缺乏导致细胞衰老和泪腺纤维化的可能作用机制

4.1 细胞衰老与纤维化

流行病学调查显示,随着人口老龄化,纤维化疾病的发病率和死亡率上升,这强化了衰老细胞的积累可能导致器官纤维化的概念。此外,许多慢性炎症性疾病被认为是衰老相关疾病,细胞衰老的累积是生物体衰老的一个主要特征,其可由多种致病因素触发,例如多种炎症细胞因子(例如 IL-1、干扰素和相关的趋化因子)引起的炎症、氧化应激、癌基因激活和 DNA 损伤^[31-32]。细胞衰老的特征包括生长停滞、细胞显著的生理和功能变化,包括细胞增大变平、炎症因子分泌增加以及溶酶体异常过度表达半乳糖苷酶等^[33]。

已有研究证实,一些纤维化疾病与衰老细胞的积累有关。IgG4 相关唾液腺炎是以腺体纤维化和增生为特征的慢性炎症性疾病,主要累及下颌下腺和腮腺,特征性表现为双侧唾液腺或/和泪腺弥漫性无痛性肿大,IgG4⁺浆细胞浸润和组织纤维化。已有研究证实,在 IgG4⁺唾液腺病变中,细胞衰老导致纤维化的发生和发展^[34]。在特发性肺纤维化患者和博来霉素肺损伤小鼠的模型中,肺泡上皮细胞也表现出与细胞衰老相关的因子 p16INK4A 和 p21 表达增加以及人衰老相关 β -半乳糖苷酶活性增加^[35]。在急性肾损伤的小鼠模型中,衰老的肾小管细胞数量增加并激活 c-Jun NH2 末端激酶信号,该信号通过上调促纤维化细胞因子的产生而导致纤维化^[35-36]。成纤维细胞是在损伤或炎症反应中增殖并分化为肌成纤维细胞的关键效应因子,其可进一步导致细胞外基质过度积累和纤维化。

4.2 雌激素缺乏与细胞衰老

雌激素缺乏可导致活性氧产生增加和内生性氧化损伤,从而改变细胞线粒体的功能,加速细胞凋亡和细胞衰老^[37]。在人体中,17 β -雌二醇是人体内最主要的雌激素,是一种细胞保护激素,具有抗凋亡、抗氧化、抗炎和血管扩张特性^[38-42]。雌激素缺乏会加速泪腺细胞损伤和凋亡。

4.3 泪腺氧化应激损伤与泪腺纤维化的关系

慢性炎症的发生被认为与氧化应激有关,线粒体中的电子传递链被认为是氧化应激的主要内源性来源。线粒体活性氧的产生可损伤 DNA,并诱导泪腺中羰基化蛋白质的积累,进而

可能导致泪腺腺泡细胞周围出现多灶性炎症和纤维化。线粒体产生的超氧阴离子可直接或间接影响泪腺的氧化损伤和炎症。线粒体中活性氧的积累可导致线粒体结构改变,包括线粒体肿胀、膜破裂和嵴破坏。因此,累积的氧化损伤可能导致泪腺功能下降,进而引发泪腺纤维化。已有研究表明,线粒体氧化应激可导致小鼠泪腺形态学改变,进而引发泪腺慢性炎症性疾病的发生,如干眼等^[43]。

在肌肉和皮肤萎缩、脂肪肝沉积、肝癌等多种与衰老相关的疾病中,均发现细胞氧化应激水平升高^[44];此外,氧化应激还与许多系统性疾病有关,包括帕金森病、阿尔茨海默病^[45-46]、肌萎缩侧索硬化症^[13]等。既往对泪腺标本的研究显示,老年人泪腺中存在广泛的脂质和 DNA 氧化、炎症细胞浸润、纤维化和泪腺导管扩张,并且在老年人泪腺样本中氧化应激标志物染色强度、纤维化和腺体萎缩程度均显著高于年轻人^[47]。研究发现,慢性炎症和纤维化通常发生在有自身免疫性疾病老年患者的泪腺和唾液腺中。过氧化物酶分泌的损伤可能由肥大细胞或淋巴细胞释放的促炎细胞因子抑制作用介导,而此类病变可能与泪腺免疫相关疾病有关。在泪腺衰老过程中,部分抗氧化和分泌介质的表达水平受损^[48]。肥大细胞脱颗粒可导致炎症部位淋巴细胞的积累,老化的泪腺组织中出现导管周围纤维化的增加、腺泡炎症细胞浸润和腺泡萎缩的风险升高^[49],进而导致腺泡和导管细胞的破坏,或随年龄增长逐渐导致泪液分泌减少和纤维化加重^[50-51]。

在大鼠衰老模型中,建模后 12 个月,腺泡细胞合成较少的脂蛋白、溶菌酶、过氧化物酶、乳铁蛋白、 β -淀粉酶和免疫球蛋白。同时,代谢和神经发生过程亦受损,而这些过程对腺器官功能维持非常重要。与年龄相关的泪腺氧化应激水平升高,除与过氧化物酶下降相关外,还与氧化应激清除剂水平的下降有关^[48]。在腺体纤维化相关疾病研究中,与泪腺纤维化最相似的涎腺研究较多,最新观点认为涎腺纤维化患者的腺泡细胞及导管细胞均表现出许多衰老的细胞表型特征。在 IgG4 相关的涎腺炎中已证实,病变组织中 IL-4 水平升高激活了氧化应激-p38MAPK-p16INK4A 信号通路并导致衰老细胞的积累,并且 IL-4 除通过促进肌成纤维细胞分化直接诱导涎腺纤维化外,还可通过诱导衰老上皮细胞产生 SASP 因子激活成纤维细胞间接诱导涎腺纤维化^[35]。

4.4 雌激素缺乏与细胞氧化应激的关系

雌激素是一种天然抗氧化剂,尤其是雌三醇和雌二醇的抗氧化作用最为显著。雌激素已被证实具有抗炎和抗氧化作用及广泛的器官保护作用,如减轻肥胖^[52]及胃/结肠损伤^[53]、烧伤后的心脏保护作用^[54]、延缓认知障碍和老年神经退行性疾病进展^[55]。有研究证实,雌激素还可通过调节炎症细胞因子释放、抑制大鼠组织中中性粒细胞浸润,来改善脓毒症诱导的肝脏氧化损伤和肠氧化损伤^[56]。因此,雌激素被认为是一种可靠的抗氧化治疗手段,可缓解多种疾病的炎症反应和临床症状。月经期间,血清雌激素水平与抗氧化酶及抗氧化活性水平呈正相关,但与血清脂质过氧化物(氧化应激产物)呈负相关^[57-58]。这些发现提示,雌激素缺乏可能是抗氧化酶减少和

活性氧增加的原因,绝经后人体所发生的各器官组织结构和功能变化可能与雌激素戒断引起的氧化应激密切相关^[59]。许多研究表明,雌激素的抗凋亡功能可能与非基因组机制有关,主要通过激活多种激酶,如 MAPK(ERK1/2 途径、JNK 途径)和 PI3K(PI3K/Akt 途径)^[60-61]。在雌激素的抗纤维化功能方面,还需要进一步研究来确定主要是通过哪种途径发挥作用。

因此,在女性更年期综合征患者中,绝经后雌激素缺乏会导致泪腺和唾液腺分泌减少,眼干和口干症状显著加重。雌二醇治疗可缓解女性更年期眼干和口干症状。接受雌激素替代疗法 3 个月的更年期妇女基础性泪液分泌和刺激性泪液分泌均显著增加,唇腺唾液流量、总唾液腺分泌率及总唾液分泌率均显著升高^[62]。雌激素的抗凋亡作用机制尚需进一步的研究来确定主要是通过哪种途径发挥作用。在大鼠实验中,切除卵巢可引发大鼠泪腺组织细胞器损伤、细胞萎缩和凋亡,并上调 caspase-3 的表达,雌二醇治疗可部分逆转这些形态学变化,并下调 caspase-3 的表达^[63]。现有研究还表明,在 pSS 自身免疫性外分泌病的雌激素缺乏动物模型中,唾液腺和泪腺均出现了严重的破坏性自身免疫病变。另有研究证实,雌激素可以防止去势兔泪腺中的淋巴细胞浸润^[6]。17 β -雌二醇可显著抑制泪腺细胞凋亡,并可减轻卵巢切除兔淋巴细胞浸润程度^[64]。此外,雌激素和雄激素均能显著增加泪液中的脂质沉积蛋白含量^[65]。推测雌激素缺乏引起的病理变化与泪腺上皮细胞的超微结构外观有关。这些效应具体表现为内质网扩张、线粒体完整性受损、细胞萎缩和细胞凋亡水平升高。据此可合理预测,雌激素平衡是维持泪腺结构和功能以及预防泪腺炎症的关键因素。绝经期间和绝经后女性接受雌激素替代治疗,有助于预防或治疗由雌激素缺乏引起的泪腺结构受损和功能减退,进而延缓或阻止纤维化的发生和发展。

5 小结

综上所述,雌激素缺乏在泪腺纤维化相关疾病中发挥重要作用,其作用机制可能为病变初期,雌激素缺乏会导致对泪腺保护功能缺失,进而引起泪腺结构和形态受损,并伴随淋巴细胞浸润,此时淋巴细胞浸润并分泌炎症因子可导致泪腺上皮细胞受损且功能下降并使泪腺产生修复程序,通过 II 型 EMT 修复损伤部位,产生轻微纤维化;而长时间的雌激素缺乏导致的慢性泪腺炎症使泪腺组织超出其修复能力,由于氧化应激损伤等刺激使得泪腺上皮细胞衰老并分泌衰老因子与炎症因子,进而促使泪腺肌成纤维细胞活化并加强分泌细胞外基质增加,促进纤维化的发生和发展。目前纤维化疾病作为一种慢性疾病开始被重视,但对于泪腺纤维化的研究尚不充分,建立泪腺纤维化与雌激素缺乏之间的研究模型及明确病变机制的研究十分重要,这将为临床诊疗带来新的思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Obata H. Anatomy and histopathology of the human lacrimal gland[J]. *Cornea*, 2006, 25(10 Suppl 1): S82-S89. DOI: 10.1097/OI.ico.0000247220.18295.d3.

[2] Zeng B, Xu L, Wang G, et al. Distinctive small molecules blend: promotes lacrimal gland epithelial cell proliferation *in vitro* and accelerates lacrimal gland injury repair *in vivo*[J]. *Ocul Surf*, 2024, 34: 283-295. DOI: 10.1016/j.jtos.2024.08.014.

[3] Zyrianova T, Basova LV, Makarenkova H. Isolation of myoepithelial cells from adult murine lacrimal and submandibular glands[J]. *J Vis Exp*, 2019, 148: 10.3791/59602. DOI: 10.3791/59602.

[4] Lin Y, Zhang Y, Shi K, et al. Advances in clinical examination of lacrimal gland[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2023, 10: 1257209. DOI: 10.3389/fmed.2023.1257209.

[5] 赵梓妍, 丁怡, 马建民. 雌激素缺乏对泪腺组织影响的研究进展[J/OL]. *中华眼科医学杂志(电子版)*, 2021, 11(4): 252-256 [2025-05-16]. <https://rs.yiigle.com/cmaid/1562082>. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-2007.2021.04.011.

Zhao ZY, Ding Y, Ma JM. Research progress of the effect of estrogen deficiency on the lacrimal gland [J/OL]. *Chin J Ophthalmol Med (Electronic Edition)*, 2021, 11(4): 252-256 [2025-05-16]. <https://rs.yiigle.com/cmaid/1562082>. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-2007.2021.04.011.

[6] Azzarolo AM, Eihausen H, Schechter J. Estrogen prevention of lacrimal gland cell death and lymphocytic infiltration[J]. *Exp Eye Res*, 2003, 77(3): 347-354. DOI: 10.1016/s0014-4835(03)00120-9.

[7] 赵霞, 宋秀君, 赵萍. 雌、雄激素对去卵巢大鼠泪腺中 IL-6 表达的影响[J]. *眼科新进展*, 2010, 30(6): 505-507.

Zhao X, Song XJ, Zhao P. Effects of estrogen and androgen on expression of IL-6 in lacrimal gland of ovariectomized rats[J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2010, 30(6): 505-507.

[8] Xia P. The significance of epithelial-mesenchymal transition (EMT) in the initiation, plasticity, and treatment of glioblastoma[J]. *Genes Dis*, 2026, 13(1): 101711. DOI: 10.1016/j.gendis.2025.101711.

[9] Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition[J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(6): 1420-1428. DOI: 10.1172/JCI39104.

[10] Zeisberg M, Neilson EG. Biomarkers for epithelial-mesenchymal transitions[J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(6): 1429-1437. DOI: 10.1172/JCI36183.

[11] Kalluri R, Neilson EG. Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis [J]. *J Clin Invest*, 2003, 112(12): 1776-1784. DOI: 10.1172/JCI20530.

[12] You S, Avidan O, Tariq A, et al. Role of epithelial-mesenchymal transition in repair of the lacrimal gland after experimentally induced injury[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53(1): 126-135. DOI: 10.1167/iovs.11-7893.

[13] Shetty SS, Ram Padam KS, Sharma M, et al. Novel transcripts of EMT driving the malignant transformation of oral submucous fibrosis[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 3294. DOI: 10.1038/s41598-025-87790-2.

[14] Barabino S, Chen W, Dana MR. Tear film and ocular surface tests in animal models of dry eye: uses and limitations[J]. *Exp Eye Res*, 2004, 79(5): 613-621. DOI: 10.1016/j.exer.2004.07.002.

[15] Suwan-apichon O, Rizen M, Rangsin R, et al. Botulinum toxin B-induced mouse model of keratoconjunctivitis sicca [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006, 47(1): 133-139. DOI: 10.1167/iovs.05-0380.

[16] Zoukhrif D. Effect of inflammation on lacrimal gland function[J]. *Exp Eye Res*, 2006, 82(5): 885-898. DOI: 10.1016/j.exer.2005.10.018.

[17] 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.

[18] Gonzalez DM, Medici D. Signaling mechanisms of the epithelial-mesenchymal transition[J]. *Sci Signal*, 2014, 7(344): re8. DOI: 10.1126/scisignal.2005189.

[19] Dvorianchikova G, Tao W, Pappas S, et al. Molecular profiling of the developing lacrimal gland reveals putative role of Notch signaling in branching morphogenesis[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58(2): 1098-1109. DOI: 10.1167/iovs.16-20315.

[20] Gorecki P, Gorecki W. Jan Mikulicz-Radecki (1850 - 1905)—the creator of modern European surgery [J]. *Dig Surg*, 2002, 19(4): 313-318; discussion 318-320. DOI: 10.1159/000064574.

[21] Som PM, Shugar JM, Train JS, et al. Manifestations of parotid gland enlargement: radiographic, pathologic, and clinical correlations. Part II: The diseases of Mikulicz syndrome[J]. *Radiology*, 1981, 141(2): 421-426. DOI: 10.1148/radiology.141.2.7291567.

- [22] W S M. The probable systemic nature of Mikulicz's disease and its relation to Sjögren's syndrome [J]. *N Engl J Med*, 1954, 251 (1) : 5-10. DOI: 10.1056/NEJM195407012510102.
- [23] Luan F, Liu R, Li J, et al. Evaluation of the efficacy of immune and inflammatory markers in the diagnosis of lacrimal-gland benign lymphoepithelial lesion [J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2023, 45 (3) : 2013-2020. DOI: 10.3390/cimb45030129.
- [24] McCoy SS, Giri J, Das R, et al. Minor salivary gland mesenchymal stromal cells derived from patients with Sjögren's syndrome deploy intact immune plasticity [J]. *Cytotherapy*, 2021, 23 (4) : 301-310. DOI: 10.1016/j.jcyt.2020.09.008.
- [25] Ogawa Y, Shimmura S, Kawakita T, et al. Epithelial mesenchymal transition in human ocular chronic graft-versus-host disease [J]. *Am J Pathol*, 2009, 175 (6) : 2372-2381. DOI: 10.2353/ajpath.2009.090318.
- [26] Adzavon YM, Zhao P, Ma J, et al. Macrophage migration inhibitory factor contributes to the pathogenesis of benign lymphoepithelial lesion of the lacrimal gland [J]. *Cell Commun Signal*, 2018, 16 (1) : 70. DOI: 10.1186/s12964-018-0284-4.
- [27] Hat K, Planinić A, Ježek D, et al. Expression of androgen and estrogen receptors in the human lacrimal gland [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (6) : 5609. DOI: 10.3390/ijms24065609.
- [28] Fan Z, Che H, Yang S, et al. Estrogen and estrogen receptor signaling promotes allergic immune responses: effects on immune cells, cytokines, and inflammatory factors involved in allergy [J]. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2019, 47 (5) : 506-512. DOI: 10.1016/j.aller.2019.03.001.
- [29] Chen Y, Zhang K, Li Y, et al. Estrogen-related receptor α participates transforming growth factor- β (TGF- β) induced epithelial-mesenchymal transition of osteosarcoma cells [J]. *Cell Adh Migr*, 2017, 11 (4) : 338-346. DOI: 10.1080/19336918.2016.1221567.
- [30] Avouac J, Pezet S, Gonzalez V, et al. Estrogens counteract the profibrotic effects of TGF- β and their inhibition exacerbates experimental dermal fibrosis [J]. *J Invest Dermatol*, 2020, 140 (3) : 593-601. DOI: 10.1016/j.jid.2019.07.719.
- [31] Muñoz-Espín D, Serrano M. Cellular senescence: from physiology to pathology [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15 (7) : 482-496. DOI: 10.1038/nrm3823.
- [32] Lu L, Guo J, Hua Y, et al. Cardiac fibrosis in the ageing heart: contributors and mechanisms [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2017, 44 Suppl 1 : 55-63. DOI: 10.1111/1440-1681.12753.
- [33] Campisi J. Aging, cellular senescence, and cancer [J]. *Annu Rev Physiol*, 2013, 75 : 685-705. DOI: 10.1146/annurev-physiol-030212-183653.
- [34] Zhu M, Min S, Mao X, et al. Interleukin-13 promotes cellular senescence through inducing mitochondrial dysfunction in IgG4-related sialadenitis [J]. *Int J Oral Sci*, 2022, 14 (1) : 29. DOI: 10.1038/s41368-022-00180-6.
- [35] Min S, Zhu M, Mao X, et al. Contribution of interleukin-4-induced epithelial cell senescence to glandular fibrosis in IgG4-related sialadenitis [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2022, 74 (6) : 1070-1082. DOI: 10.1002/art.42052.
- [36] Yang L, Besschetnova TY, Brooks CR, et al. Epithelial cell cycle arrest in G2/M mediates kidney fibrosis after injury [J]. *Nat Med*, 2010, 16 (5) : 535-543, 1p following 143. DOI: 10.1038/nm.2144.
- [37] Yan Y, Miao D, Yang Z, et al. Loss of p27kip1 suppresses the myocardial senescence caused by estrogen deficiency [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120 (8) : 13994-14003. DOI: 10.1002/jcb.28674.
- [38] Hwang HV, Lin Y, Rebuffatti MN, et al. Impaired proteostasis in senescent vascular endothelial cells: a perspective on estrogen and oxidative stress in the aging vasculature [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2019, 316 (2) : H421-H429. DOI: 10.1152/ajpheart.00318.2018.
- [39] Chakrabarti S, Davidge ST. G-protein coupled receptor 30 (GPR30): a novel regulator of endothelial inflammation [J/OL]. *PLoS One*, 2012, 7 (12) : e52357 [2025-05-16]. DOI: 10.1371/journal.pone.0052357.
- [40] Knowlton AA, Lee AR. Estrogen and the cardiovascular system [J]. *Pharmacol Ther*, 2012, 135 (1) : 54-70. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2012.03.007.
- [41] Stice JP, Eiserich JP, Knowlton AA. Role of aging versus the loss of estrogens in the reduction in vascular function in female rats [J]. *Endocrinology*, 2009, 150 (1) : 212-219. DOI: 10.1210/en.2008-0640.
- [42] Stice JP, Mbai FN, Chen L, et al. Rapid activation of nuclear factor κ B by 17 β -estradiol and selective estrogen receptor modulators: pathways mediating cellular protection [J]. *Shock*, 2012, 38 (2) : 128-136. DOI: 10.1097/SHK.0b013e31825da754.
- [43] Wang C, Li YZ, Guo H, et al. Melatonin alleviates age-related lacrimal gland dysfunction via SIRT-1/NLRP3 pathway [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2025, 66 (2) : 51. DOI: 10.1167/iovs.66.2.51.
- [44] Elchuri S, Oberley TD, Qi W, et al. CuZnSOD deficiency leads to persistent and widespread oxidative damage and hepatocarcinogenesis later in life [J]. *Oncogene*, 2005, 24 (3) : 367-380. DOI: 10.1038/sj.onc.1208207.
- [45] Higgins GC, Beart PM, Shin YS, et al. Oxidative stress: emerging mitochondrial and cellular themes and variations in neuronal injury [J]. *J Alzheimers Dis*, 2010, 20 Suppl 2 : S453-S473. DOI: 10.3233/JAD-2010-100321.
- [46] Reddy PH. Amyloid precursor protein-mediated free radicals and oxidative damage: implications for the development and progression of Alzheimer's disease [J]. *J Neurochem*, 2006, 96 (1) : 1-13. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2005.03530.x.
- [47] Henderson JW, Prough WA. Influence of age and sex on flow of tears [J]. *Arch Ophthalmol*, 1950, 43 (2) : 224-231. DOI: 10.1001/archophth.1950.00910010231004.
- [48] Batista TM, Tomiyoshi LM, Dias AC, et al. Age-dependent changes in rat lacrimal gland anti-oxidant and vesicular related protein expression profiles [J]. *Mol Vis*, 2012, 18 : 194-202.
- [49] Obata H, Yamamoto S, Horiuchi H, et al. Histopathologic study of human lacrimal gland. Statistical analysis with special reference to aging [J]. *Ophthalmology*, 1995, 102 (4) : 678-686. DOI: 10.1016/s0161-6420(95)30971-2.
- [50] Norn MS. Tear secretion in normal eyes. Estimated by a new method: the lacrimal streak dilution test [J]. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 1965, 43 (4) : 567-573. DOI: 10.1111/j.1755-3768.1965.tb03693.x.
- [51] McGill JJ, Liakos GM, Goulding N, et al. Normal tear protein profiles and age-related changes [J]. *Br J Ophthalmol*, 1984, 68 (5) : 316-320. DOI: 10.1136/bjo.68.5.316.
- [52] Murase T, Hattori T, Ohtake M, et al. Effects of estrogen on cardiovascular injury in ovariectomized female DahlS. Z-Lepr(fa)/Lepr(fa) rats as a new animal model of metabolic syndrome [J]. *Hypertension*, 2012, 59 (3) : 694-704. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.180976.
- [53] Kumral ZNÖ, Memi G, Ercan F, et al. Estrogen alleviates acetic acid-induced gastric or colonic damage via both ER α - and ER β -mediated and direct antioxidant mechanisms in rats [J]. *Inflammation*, 2014, 37 (3) : 694-705. DOI: 10.1007/s10753-013-9786-9.
- [54] Yao X, Wigginton JG, Maass DL, et al. Estrogen-provided cardiac protection following burn trauma is mediated through a reduction in mitochondria-derived DAMPs [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2014, 306 (6) : H882-H894. DOI: 10.1152/ajpheart.00475.2013.
- [55] Pratap UP, Patil A, Sharma HR, et al. Estrogen-induced neuroprotective and anti-inflammatory effects are dependent on the brain areas of middle-aged female rats [J]. *Brain Res Bull*, 2016, 124 : 238-253. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2016.05.015.
- [56] Sener G, Arbak S, Kurtaran P, et al. Estrogen protects the liver and intestines against sepsis-induced injury in rats [J]. *J Surg Res*, 2005, 128 (1) : 70-78. DOI: 10.1016/j.jss.2005.02.019.
- [57] Bednarek-Tupikowska G, Bohdanowicz-Pawlak A, Bidzińska B, et al. Serum lipid peroxide levels and erythrocyte glutathione peroxidase and superoxide dismutase activity in premenopausal and postmenopausal women [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2001, 15 (4) : 298-303.
- [58] Serviddio G, Loverro G, Vicino M, et al. Modulation of endometrial redox balance during the menstrual cycle: relation with sex hormones [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87 (6) : 2843-2848. DOI: 10.1210/jcem.87.6.8543.
- [59] Giddabasappa A, Bauler M, Yepuru M, et al. 17- β estradiol protects ARPE-19 cells from oxidative stress through estrogen receptor- β [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51 (10) : 5278-5287. DOI: 10.1167/iovs.10-5316.
- [60] Su Q, Wang Y, Yang X, et al. Inhibition of endoplasmic reticulum stress apoptosis by estrogen protects human umbilical vein endothelial cells through the PI3 kinase-akt signaling pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118 (12) : 4568-4574. DOI: 10.1002/jcb.26120.
- [61] Nguyen CT, Luong TT, Kim GL, et al. Korean red ginseng inhibits apoptosis in neuroblastoma cells via estrogen receptor β -mediated phosphatidylinositol-3 kinase/Akt signaling [J]. *J Ginseng Res*, 2015,

- 39(1): 69-75. DOI: 10.1016/j.jgr.2014.06.005.
- [62] Javitt JC, Zhou Z, Maguire MG, et al. Incidence of exudative age-related macular degeneration among elderly Americans [J]. *Ophthalmology*, 2003, 110(8): 1534-1539. DOI: 10.1016/S0161-6420(03)00495-0.
- [63] Da Y, Niu K, Wang K, et al. A comparison of the effects of estrogen and *Cimicifuga racemosa* on the lacrimal gland and submandibular gland in ovariectomized rats [J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0121470 [2025-05-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25793872/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0121470.
- [64] Da Y, Niu K, Wang K, et al. A comparison of the effects of estrogen and *Cimicifuga racemosa* on the lacrimal gland and submandibular gland in ovariectomized rats [J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0121470 [2025-05-16]. DOI: 10.1371/journal.pone.0121470.
- [65] Seamon V, Vellala K, Zylberberg C, et al. Sex hormone regulation of tear lipocalin in the rabbit lacrimal gland [J]. *Exp Eye Res*, 2008, 87(3): 184-190. DOI: 10.1016/j.exer.2008.05.012.

(收稿日期:2025-07-16 修回日期:2025-12-31)

(本文编辑:骆世平 刘艳)

· 病例报告 ·

HIV 阴性慢性结肠炎并发巨细胞病毒性角膜内皮炎 1 例

张培成¹ 彭荣梅² 肖格格² 洪晶²¹河北省眼科医院 河北省眼科学重点实验室 河北省眼部疾病临床医学研究中心, 邢台 054001;²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

张培成为北京大学第三医院进修医师

通信作者:洪晶, Email: hongjing196401@163.com

基金项目:国家自然科学基金(81970768)

Cytomegalovirus corneal endotheliitis in HIV-negative chronic colitis: a case reportZhang Peicheng¹, Peng Rongmei², Xiao Gege², Hong Jing²¹Department of Ophthalmology, Hebei Eye Hospital, Hebei Provincial Key Laboratory of Ophthalmology, Hebei ProvincialClinical Medical Research Center for Ocular Diseases, Xingtai 054001, China; ²Department of Ophthalmology, Peking University

Third Hospital, Beijing City Key Laboratory of Reconstruction, Protection and Rehabilitation of Ocular Nerve Injury, Beijing 100191, China

Zhang Peicheng was a refresher doctor at Peking University Third Hospital

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

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81970768)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20230612-00003

患者男, 60 岁, 因右眼角膜内皮移植术后视力下降 1 年余, 于 2021 年 4 月 19 日就诊于北京大学第三医院眼科。患者自 1996 年开始出现经常性腹泻, 每日 2~4 次, 饮酒后可加重至每日 5~6 次, 曾就诊于内蒙古某医院, 诊断为结肠炎, 给予口服诺氟沙星治疗后腹泻稍有缓解。1997 年开始出现左眼眼红伴胀痛等不适, 因眼压高就诊于当地眼科医院并被诊断为左眼青光眼, 给予降眼压类药物治疗后缓解, 仍反复发作。2001 年右眼开始出现相同症状, 当地眼科医院诊断为右眼青光眼。因反复发作伴视力下降于 2003 年就诊于北京某三甲医院, 诊断为双眼青光眼睫状体炎综合征, 给予糖皮质激素、降眼压类药物点眼, 右眼反复发作, 左眼病情较稳定。2016 年患者因经常性腹泻于当地医院行结肠镜检查示: 结肠黏膜可见散在多发大小不等的溃疡及糜烂, 血管网清晰, 未见肿物, 诊断为慢性结肠炎, 给予对症治疗。2019 年 10 月, 因右眼角膜内皮失代偿, 右眼青光眼睫状体炎综合征、右眼继发性青光眼于北京某三甲医院行右眼角膜内皮移植术, 术后第 2 天出现角膜重度水肿, 考虑巨细胞病毒 (cytomegalovirus, CMV) 感染可能, 加用更昔洛韦眼用凝胶点眼及更昔洛韦胶囊口服, 术后 1 周因角膜重度水肿不能恢复再次行右眼角膜内皮移植术。加用抗病毒药物治疗后, 患者自觉腹泻次数较前减少。2020 年 12 月患者右眼 CMV 性角

膜内皮炎复发, 在全身及局部抗病毒、抗炎治疗 4 个多月后效果不佳就诊于北京大学第三医院眼科。门诊检查患者全身一般情况未见明显异常。眼部检查: 右眼视力 1 m 手动; 左眼视力 1.0。眼压: 右眼 41 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 左眼 12 mmHg。右眼角膜重度水肿, 内皮植片与植床贴附良好, 内皮面隐约见数颗灰白色钱币状角膜后沉积物 (keratic precipitate, KP) (图 1), 眼底窥不清。左眼角膜透明, 眼底未见明显异常。激光扫描共聚焦显微镜检查显示右眼浅基质层神经纤维缺失, 内皮细胞核增大、反光增强 (图 2)。人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 检测阴性。局部使用醋酸泼尼松龙滴眼液、盐酸卡替洛尔滴眼液、更昔洛韦眼用凝胶点眼, 口服更昔洛韦胶囊, 并于 2021 年 4 月 21 日、4 月 26 日、4 月 29 日分别行右眼玻璃体腔注射术 (0.1 ml, 3 mg/0.1 ml 注射用更昔洛韦), 术中抽取 0.1 ml 房水行病毒检测示: CMV 4.81×10^3 拷贝/ml。临床诊断: 右眼 CMV 性角膜内皮炎。术后灰白色钱币状 KP 逐渐转为色素性 KP, 但角膜水肿吸收不明显。2021 年 6 月 29 日因右眼角膜植片功能失代偿行右眼角膜内皮移植术, 术中抽取 0.1 ml 房水, 检测结果显示房水 CMV 1.76×10^4 拷贝/ml; 原角膜内皮植片 CMV 1.10×10^4 拷贝/ml。考虑患者 CMV 反复发作, 加用膦甲酸钠抗病毒治疗, 于 2021 年