

## · 综 述 ·

## 角膜新生血管的免疫机制研究进展

刘梦欣 闫春晓 张立军

大连理工大学附属第三人民医院眼科 大连市眼科医院 辽宁省角膜与眼表疾病研究重点实验室 辽宁省眼视光技术工程研究中心, 大连 116033

通信作者: 张立军, Email: lijunzhangw@sina.com

**【摘要】** 角膜新生血管 (CNV) 是感染、炎症、缺氧、变性和创伤等多种眼部疾病的共同病理改变, 可导致严重视力障碍。炎症是 CNV 形成的核心机制, 巨噬细胞、中性粒细胞、T 细胞和抗原提呈细胞等多种免疫细胞参与该过程, 其中巨噬细胞在 CNV 形成中发挥着不可或缺的作用。首先, 巨噬细胞分泌促血管生成因子 (血管内皮生长因子、成纤维细胞生长因子)、促炎细胞因子 (肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白细胞介素-8)、整合素和趋化因子等, 通过促进血管内皮细胞增殖和迁移, 调控血管生成和重塑, 进而分泌胶原降解酶和基质金属蛋白酶, 降解周围基质, 为新生血管提供空间; 最后, 巨噬细胞分泌转化生长因子- $\beta$ , 促进血管成熟和稳定。本文就健康角膜的免疫生理特征以及 CNV 相关免疫机制的最新研究进展进行综述, 以期对 CNV 发病机制的深入研究和临床治疗策略优化提供思路。

**【关键词】** 角膜新生血管; 免疫细胞; 巨噬细胞; 中性粒细胞; 角膜免疫生理

**基金项目:** 国家自然科学基金面上项目 (82171032); 辽宁省应用基础研究计划 (2022JH2/101300036)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20240923-00266

**Research progress on the immune mechanism of corneal neovascularization**

Liu Mengxin, Yan Chunxiao, Zhang Lijun

Department of Ophthalmology, Dalian Third People's Hospital Affiliated to Dalian University of Technology, Dalian Eye Hospital, Liaoning Provincial Key Laboratory of Cornea and Ocular Surface Diseases, Liaoning Provincial Optometry Technology Engineering Research Center, Dalian 116033, China

Corresponding author: Zhang Lijun, Email: lijunzhangw@sina.com

**【Abstract】** Corneal neovascularization (CNV) is a common pathological change in many eye diseases, such as infections, inflammation, hypoxia, degeneration, and trauma, which can cause serious visual impairment. Inflammation is the core mechanism of CNV, and various immune cells (macrophages, neutrophils, T cells, and antigen-presenting cells) participate in this process, among which macrophages play an indispensable role in CNV. Firstly, the secretion of angiogenic factors (vascular endothelial growth factor, fibroblast growth factor), pro-inflammatory cytokines (tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-8), integrins, and chemokines promotes endothelial cell proliferation and migration to regulate angiogenesis and remodeling. Then, collagen-degrading enzymes and matrix metalloproteinases are secreted to degrade the surrounding matrix and provide space for neovascularization. Finally, macrophages secrete transforming growth factor- $\beta$  to promote vascular maturation and stability. This article provides the latest systematic discussion on the immune physiology of the healthy cornea and the immune mechanisms related to CNV, providing ideas for the pathogenesis research and clinical treatment of CNV.

**【Key words】** Corneal neovascularization; Immune cells; Macrophages; Neutrophils; Corneal immunophysiology

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (82171032); Liaoning Provincial Applied Basic Research Program (2022JH2/101300036)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20240923-00266

健康角膜通过抗血管生成因子与促血管生成因子之间的平衡来维持其无血管性<sup>[1-2]</sup>, 依靠角膜神经、角膜上皮细胞<sup>[3]</sup>、

基质细胞以及免疫细胞 [包括巨噬细胞、自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞、树突状细胞 (dendritic cells, DC)、肥大细胞



(mast cell, MC)、朗格汉斯细胞 (Langerhans cell, LC) 和 T 细胞等共同维持角膜微环境的稳态。在感染、损伤、角膜移植术后、角膜缘干细胞缺乏、自身免疫性疾病和长期佩戴角膜接触镜引起的角膜病变等病理情况下该平衡被打破,导致血管芽从角膜缘向角膜区生长,形成角膜新生血管 (corneal neovascularization, CNV),进而降低角膜透明度,造成严重的视力损害<sup>[4]</sup>。CNV 的形成包含 4 个基本步骤:(1)角膜缘血管扩张和通透性增加,白细胞聚集;(2)免疫细胞分泌胶原降解酶及基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMP),降解周围基质,为新生血管生长提供空间;(3)合成和分泌促血管生成因子[如血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF)等]、促炎细胞因子[如肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-8 (interleukin-8, IL-8)等]、整合素和趋化因子等促进血管内皮细胞的增殖、迁移和管腔形成;(4)巨噬细胞分泌转化生长因子  $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 促进血管成熟和稳定<sup>[4-5]</sup>。眼表免疫是一个极其精细的过程,免疫细胞浸润过多或持续时间久均易导致 CNV 形成,严重影响视力。因此,探索免疫细胞调控 CNV 的分子机制具有重要意义。本文对健康角膜免疫生理特点以及 CNV 相关的免疫病理特征作一综述。

## 1 角膜的免疫生理

### 1.1 角膜免疫基础

角膜神经主要为来源于三叉神经眼支的感觉神经,通过调节瞬目反射和泪液分泌清除眼内异物,保护眼表微环境。此外,感觉神经元不仅分泌神经肽,如降钙素基因相关肽 (calcitonin-gene-related peptide, CGRP) 和 P 物质 (substance P, SP) 参与角膜免疫反应,还能分泌多种神经营养因子共同调节角膜上皮细胞的更新、迁移和修复,进而维持角膜的完整性和透明度。角膜上皮细胞为眼表提供物理屏障 (基底膜),能阻止促血管生成因子释放,并分泌细胞因子如 IL-1 和 IL-1 $\alpha$  拮抗剂,促进角膜损伤愈合<sup>[6]</sup>。生理状态下,角膜基质细胞保持静息态和低增殖活性<sup>[7]</sup>;在促炎细胞因子的刺激下,角膜基质细胞大量增殖并分化为成纤维细胞分泌细胞因子 (如 IL-6) 和防御素<sup>[8-9]</sup>。

### 1.2 角膜常驻免疫细胞

正常角膜组织中存在某些常驻免疫细胞,主要包括巨噬细胞、DC、LC、T 细胞和 NK 细胞。巨噬细胞是唯一一种广泛存在于体内各个器官的细胞,作为先天免疫的主要组成部

分,具有吞噬死亡及衰老细胞、呈递抗原和分泌炎症细胞因子的功能<sup>[10]</sup>。Brissette-Storkus 等<sup>[11]</sup>于 2002 年首次在小鼠正常角膜基质中发现了巨噬细胞的存在。DC 主要驻留在中央角膜上皮细胞中,参与抗原呈递和调节免疫应答,是连接角膜先天免疫和适应性免疫系统的主要抗原提呈细胞<sup>[12]</sup>。LC 是一种表皮形式的 DC,负责呈递抗原,是 T 细胞的潜在激活物<sup>[13]</sup>。Downie<sup>[14]</sup>等首次发现正常角膜中存在 T 细胞,可在角膜感染时对抗病毒和炎症侵袭。此外, NK 细胞是角膜微环境变化的感知者,可分泌多种溶解颗粒、TNF、细胞因子、生长因子和趋化因子,不需要抗原呈递可以直接杀伤外来异物<sup>[15]</sup>。当靶细胞上主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) I 分子减少或缺失时 NK 细胞被激活并立即将其裂解<sup>[16]</sup>。这些免疫细胞共同调控角膜微环境稳态,维持角膜正常生理功能和透明性。CNV 的免疫调控网络示意图见图 1。

## 2 角膜新生血管的免疫机制

### 2.1 角膜神经的免疫调节作用

角膜损伤发生时,感觉神经末梢释放的 CGRP 和 SP 是诱导 CNV 的两大主要神经肽。SP 通过 SP-神经激肽 1 受体 (neurokinin-1 receptor, NK1R) 信号通路发挥功能, NK1R 在内皮细胞、巨噬细胞、MC 和淋巴细胞中均有表达<sup>[17]</sup>。SP 能够增加角膜缘血管通透性和促进巨噬细胞炎症蛋白 1 $\beta$ /2、趋化因子 (C-C 基序) 配体 4 [chemokine (C-C motif) ligand 4, CCL4]、趋化因子 (C-X-C 基序) 配体 2 [chemokine (C-X-C motif) ligand 2, CXCL2]、单核细胞趋化蛋白 1 以及 IL-8 分泌,上调 toll 样受体 2 促进 MC 活化以及促进巨噬细胞分泌 VEGF、TNF- $\alpha$  和 IL-8 等细胞因子<sup>[18-19]</sup>。Liu 等<sup>[20]</sup>等通过将感觉神经元与血管内皮细胞共培养发现,SP 与 NK1R 结合直接促进血管内皮细胞的

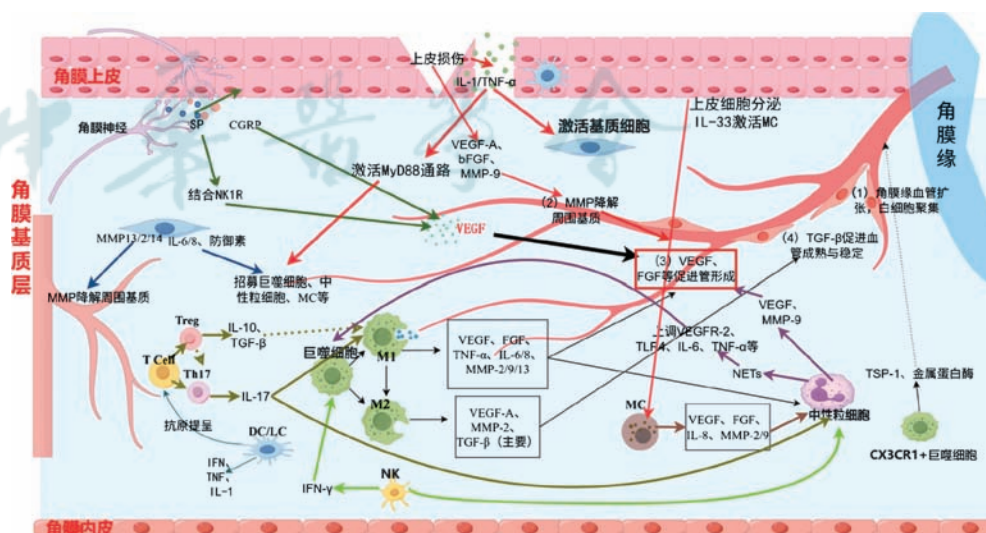


图 1 CNV 的免疫调控网络 图片采用 figdraw (<https://www.figdraw.com/>) 绘制 实线示促进;虚线示抑制 CNV:角膜新生血管;IL:白细胞介素;TNF:肿瘤坏死因子;SP:P 物质;CGRP:降钙素基因相关肽;VEGF:血管内皮生长因子;bFGF:碱性成纤维细胞生长因子;MMP:基质金属蛋白酶;MC:肥大细胞;NK1R:神经激肽 1 受体;TGF:转化生长因子;FGF:成纤维细胞生长因子;Treg:调节性 T 细胞;Th:辅助性 T 细胞;VEGFR:血管内皮生长因子受体;TLR:Toll 样受体;NETs:中性粒细胞胞外陷阱;TSP:血小板反应蛋白;DC:树突状细胞;LC:朗格汉斯细胞;CX3CR1:趋化因子 (C-X3-C 基序) 受体 1;IFN:干扰素;NK:自然杀伤

增殖和管腔形成,这与 Lee 等<sup>[21]</sup>的实验结果一致,表明 SP 与 CNV 形成密切相关,且 SP 分泌水平与 CNV 呈正相关<sup>[17]</sup>。其次,巨噬细胞、中性粒细胞和 NK 细胞能够上调 SP 分泌,这在角膜中形成一个恶性循环,若干预将严重影响视力<sup>[22]</sup>。据报道,角膜中神经肽 CGPR 含量比 SP 更丰富,与角膜上皮细胞结合可促进伤口愈合,并可通过细胞因子调控免疫细胞的增殖和分化<sup>[22]</sup>。Zhu 等<sup>[23]</sup>发现,CGPR 在体外对血管内皮细胞增殖、迁移和管腔形成具有促进作用,当 CGRP 信号被阻断后 VEGF-A 的表达和 CNV 均大幅减少,VEGF 是 CGRP 的下游信号分子,在角膜中 VEGF-A 的表达随 CGRP 的变化而变化,这表明 CGRP 和 SP 类似,可直接参与 CNV 的形成。SP 和 CGRP 在 CNV 形成过程中具有协同作用,部分 CGRP 能够通过 NK1R 信号促进血管生成,但目前二者之间相互作用的研究较少,未来可进一步探索。

## 2.2 角膜上皮与基质细胞的免疫参与

当角膜上皮基层受损时,角膜上皮细胞不仅自身分泌血管生成因子[如 VEGF-A、碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)等]和 MMP-9,还通过激活 MyD88 信号通路,促进 IL-1、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  等炎症因子的分泌从而加重 CNV<sup>[24]</sup>。据报道,角膜上皮可分泌上皮细胞膜蛋白 2 (epithelial membrane protein-2, EMP2),该蛋白对 VEGF 的表达和细胞迁移起着调控作用, Sun 等<sup>[25]</sup>采用抗 EMP2 抗体阻断 EMP2 后发现,角膜上皮细胞迁移能力减弱,并且 VEGF 随着 EMP2 的降低而降低,这表明 EMP2 有望成为 CNV 治疗的新靶点。角膜上皮细胞分泌的 IL-1 和 TNF- $\alpha$  进入基质层后,可将角膜基质细胞激活为成纤维细胞并分泌 MMP-13、MMP-2 和 MMP-14,通过降解细胞外基质,并协同 VEGF、bFGF 促进内皮细胞增殖、迁移和血管形成<sup>[26-27]</sup>。有研究证实,角膜基质细胞中高表达的  $\alpha$ -晶状体蛋白 A 链可以激活相关炎症通路,增强 CNV 形成<sup>[2]</sup>。CNV 常常伴随着纤维化的改变, TGF- $\beta$  与过氧化物酶体增殖物激活受体  $\alpha$  (peroxisome proliferators-activated receptors, PPAR $\alpha$ ) 在 CNV 和纤维化中起着重要作用, TGF- $\beta$  可促进角膜基质细胞增殖,并诱导其向肌成纤维细胞分化,后者分泌胶原和纤维粘连蛋白,增强血管稳定性和角膜纤维化<sup>[26]</sup>; PPAR $\alpha$  可通过抑制 VEGF 受体 (VEGF receptor, VEGFR)-3 和 MMP-13 表达抑制 CNV 和纤维化的发生,但 TGF- $\beta$ 、成纤维细胞的代谢产物和激活核因子 (nuclear factor, NF)- $\kappa$ B 通路的炎症介质对 PPAR $\alpha$  具有抑制作用,间接促进 CNV 和纤维化<sup>[28]</sup>。此外,激活的成纤维细胞还可分泌 IL-6、IL-8 和防御素,募集中性粒细胞和巨噬细胞等免疫细胞至角膜,而巨噬细胞可分泌 TGF- $\beta$ , 调控肌成纤维细胞分化,形成恶性循环<sup>[9]</sup>。

## 2.3 巨噬细胞介导的免疫调控

巨噬细胞与 CNV 的形成密切相关,具有极强的异质性<sup>[29]</sup>,其可以转换为不同的激活形态发挥不同作用。通常脂多糖和  $\gamma$  干扰素诱导巨噬细胞向 M1 型极化,分泌促炎因子,参与炎症反应; IL-4、IL-10 和 IL-13 诱导其向 M2 型极化,分泌 TGF- $\beta$  等抗炎因子发挥抗炎和免疫调节功能,同时表达 VEGF、FGF-2 等促血管生成因子参与组织修复和血管重塑<sup>[30]</sup>。值得注意的

是,巨噬细胞表型的平衡影响着角膜炎症微环境的稳态,但目前对于 M1 和 M2 型巨噬细胞在 CNV 形成过程中的具体作用存在异议。Li 等<sup>[31]</sup>系统总结了角膜损伤修复过程中巨噬细胞相关的信号网络与靶向治疗策略,指出 M1/M2 巨噬细胞动态平衡失调是 CNV 发生的关键环节。有研究者发现,角膜损伤时 M1 型巨噬细胞会分泌大量炎症因子 (TNF- $\alpha$  和 IL-6)、血管生成因子和蛋白水解酶,可加重炎症并诱导血管内皮细胞进入角膜,进而导致 CNV。在小鼠碱烧伤 CNV 模型中发现 IL-17A 表达升高,巨噬细胞大量浸润且 M1 型占比多于 M2 型,使用 IL-17A 拮抗剂后发现 M1 型巨噬细胞和 VEGF、IL-6 均下调,这说明 IL-17A 通过 VEGF 通路促进 M1 型巨噬细胞极化并分泌 VEGF 和 IL-6 等血管生成因子,促进 CNV 形成<sup>[32]</sup>。Yu 等<sup>[33]</sup>发现通过 Janus 激酶 1/信号转导与转录激活因子 1 (JAK1/STAT1) 信号通路同样可以促进 M1 巨噬细胞极化和分泌促血管生成因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 VEGF,刺激血管内皮细胞增殖和迁移。Li 等<sup>[34]</sup>进一步研究发现,同种异体移植植物炎症因子-1 通过激活磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (MAPK 和 PI3K/AKT/mTOR) 信号通路促进炎症性巨噬细胞活化,进而加剧角膜炎症和 CNV。另外,当巨噬细胞自噬受损时也会发生类似情况<sup>[35]</sup>。Zhao 等<sup>[36]</sup>报道,黄酮类化合物淫羊藿苷可通过抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路阻断 M1 型巨噬细胞极化,下调 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  和 VEGF 表达,可有效减轻碱烧伤和缝线诱导的 CNV,为靶向 M1 极化治疗 CNV 提供了新证据。另有研究发现与 M1 型相比, M2 型巨噬细胞表达更多的血管生成因子 (CXCL12、VEGF-A、胎盘生长因子、MMP-2), 具有更强的促血管生成和纤维化能力<sup>[37]</sup>, 因此控制巨噬细胞向 M2 型极化可能会有效减少 CNV 的发生。PPAR 能够减少角膜巨噬细胞浸润和促进 M2 型巨噬细胞极化,具有抗炎和促血管生成作用,联合使用 PPAR $\alpha$  和 PPAR $\gamma$  激动剂治疗可有效抑制炎症、CNV 和纤维化<sup>[38]</sup>。角膜中 1 类精氨酸甲基转移酶通过成纤维细胞生长因子 2/磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (FGF2/PI3K/Akt) 通路促进巨噬细胞浸润和 M2 极化并分泌 FGF,进而促进角膜损伤和 CNV<sup>[39]</sup>。转录因子叉头框蛋白 M1 通过 RhoA/ROCK 通路促进 M2 极化并上调促血管生成因子 (VEGF-A、MMP-2/9) 和促纤维化因子 (纤维连接蛋白和  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白) 表达,影响 CNV 和纤维化。值得注意的是, M2 型巨噬细胞来源的外泌体可通过递送神经生长因子修饰的 mRNA 促进角膜上皮和神经的综合性修复<sup>[40]</sup>, 这提示 M2 型巨噬细胞在特定条件下也可能发挥保护性作用,其功能具有高度可塑性。肾母细胞瘤 1 相关蛋白可以促进 CCL2 转录和缺氧诱导因子 (hypoxia inducible factor, HIF)-1 $\alpha$  的表达<sup>[41]</sup>。HIF-1 在巨噬细胞、中性粒细胞、DC 和 T 细胞中表达激活 VEGF 转录可促进 CNV, 另外, JAK2/STAT3 通路激活对 HIF-1 $\alpha$ /VEGF-A 轴具有促进作用<sup>[42]</sup>。Yang 等<sup>[43]</sup>进一步揭示, RNA 结合蛋白 YBX1 通过 m5C 依赖性表观转录调控激活 STAT3/HIF-1 $\alpha$ /VEGF-A 信号轴,从而促进碱烧伤诱导的 CNV 形成; 而使用 YBX1 抑制剂 SII 可显著减轻新生血管形成,为靶向表观转录调控治疗 CNV 提供了新策略。

虽然多数巨噬细胞对 CNV 起诱导作用,但 CX3CR1 阳性巨噬细胞可通过血小板反应蛋白-1 和金属蛋白酶等抗血管生成因子抑制 CNV<sup>[44]</sup>。同样,MMP-12 调控 CCL2-CCR2 通路减少巨噬细胞募集、M1 极化和 VEGF-A 表达,抑制 CNV 和纤维化发生<sup>[45]</sup>。STAT3 是调节免疫细胞生物学行为的关键转录因子,微小 RNA-497 通过抑制 JAK/STAT3 信号通路降低巨噬细胞募集和 M2 极化,从而缓解 CNV<sup>[46-47]</sup>。转录因子 NF- $\kappa$ B 在调节炎症和协调免疫反应中也极其重要,其与 HIF 通路的成员相互作用,将炎症与缺氧联系起来,诱导 NF- $\kappa$ B、Toll 样受体 (toll-like receptor, TLR) 等多种基因的转录,激活巨噬细胞和影响内皮细胞的增殖及迁移<sup>[42]</sup>。据报道,M2 型巨噬细胞还可以细分为 M2a、M2b、M2c 和 M2d 共 4 种亚型,M2a 和 M2c 巨噬细胞分别依赖于 FGF 信号和胎盘生长因子信号,M2b 分泌抗炎因子 IL-10 以及 M2d 高表达 IL-10、TGF 和 VEGF 来促进 CNV 生成<sup>[48-49]</sup>,然而巨噬细胞及巨噬细胞分泌的因子如何影响新生血管形成的分子机制尚不清楚,有待进一步研究。

## 2.4 中性粒细胞参与的免疫调控网络

中性粒细胞是感染早期反应最迅速的先天免疫细胞,但不存在于正常角膜中,活化的中性粒细胞可释放中性粒细胞胞外陷阱 (neutrophil extracellular traps, NETs) 杀死和吞噬病原体<sup>[50-51]</sup>,炎症发生时中性粒细胞 2 次被大量募集到角膜,分别对角膜中的病原体进行清除和被 CD4<sup>+</sup>T 细胞激活后脱颗粒,分泌炎症介质、蛋白酶以及自由基<sup>[52]</sup>。单纯疱疹病毒感染时角膜基质细胞释放 CXCL1 趋化中性粒细胞浸润,上调 VEGF 和 MMP-9 的表达,促进血管生成<sup>[53]</sup>。TGF- $\beta$  通过调节 IL-6/JAK/STAT3 信号通路刺激中性粒细胞浸润,促进角膜纤维化和 CNV<sup>[54]</sup>。除了分泌促炎细胞因子和促血管因子之外,中性粒细胞主要通过 NETs 促进 CNV,NETs 是由活化的中性粒细胞释放,用于捕获和杀死病原体,可以上调 TLR4、IL-6、TNF- $\alpha$ 、ICAM-1、VCAM-1 和 VEGFR-2 的表达,增强血管内皮细胞迁移和增殖能力<sup>[55]</sup>。在炎症损伤修复前期,中性粒细胞持续向受损角膜浸润,若阻断中性粒细胞将严重阻碍角膜损伤修复,在修复后期若中性粒细胞过度浸润会形成大量的 NETs 诱导炎症反应并促进 CNV 形成。因此,适时地调控中性粒细胞会有效缓解 CNV。据报道,使用脂肪来源的间充质干细胞治疗并不影响早期中性粒细胞浸润,其在后期通过促进 CXCR4<sup>high</sup> 中性粒细胞反向迁移减少 NET 形成,显著减少 CNV 生成<sup>[56]</sup>。骨形态发生蛋白 4 通过 NADPH 氧化酶-2 通路也可有效抑制 NETs 形成并破坏尖端和柄细胞的动态平衡,从而抑制 CNV<sup>[55]</sup>。目前,关于 NETs 的研究较少,其在血管生成方面的作用需要进一步探索。

## 2.5 其他免疫细胞的协同作用

除巨噬细胞和中性粒细胞外,NK 细胞、DC、MC、LC 和 T 细胞等免疫细胞也参与 CNV 形成。NK 细胞能够识别和杀伤异常细胞以及促进 DC、巨噬细胞和 T 细胞的成熟和激活,不直接参与 CNV 形成,而是通过  $\gamma$  干扰素激活巨噬细胞并分泌 VEGF<sup>[57]</sup>。NKG2D 是 NK 细胞毒性和细胞因子分泌的激活受体,阻断 NKG2D 或清除 NK 细胞会使中性粒细胞积累,加重炎症反应和 CNV 进展<sup>[58]</sup>。DC、MC 和 LC 均属于抗原提呈细胞,在 CNV 形成过程中主要发挥识别、呈递抗原和招募免疫细胞、调控炎症反应的作用。在炎症早期激活素 A 诱导 DC 从角膜缘血管迁移至中央角膜,分化为 MHC-II<sup>+</sup> 型 DC 并分泌干扰素、TNF 和 IL-1 等炎症因子,促进 CNV 形成,同时 CNV 为 DC 向角膜募集提供便利<sup>[6,59]</sup>。其次,DC 可将 T 细胞激活为成熟效应细胞,促进损伤的角膜神经再生、伤口修复及 CNV 形成<sup>[60]</sup>。MC 是多种促血管生成因子的来源,激活后释放 VEGF、bFGF、TGF- $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-8、CXCL2 和血管活性胺、MMP-2/9 等增强微血管通透性、募集中性粒细胞、促进血管内皮细胞增殖和管腔形成,加重 CNV,并且 CNV 的空间位置与 MC 的空间分布差异有关<sup>[61-62]</sup>。在小鼠角膜中敲除 MC 或使用 MC 抑制剂 (2% 色甘酸钠) 可显著减少 CNV 形成<sup>[63]</sup>。LC 主要在角膜移植和病毒性角膜炎中发挥抗原提呈的作用,通过表面的 MHC 分子将抗原加工并传递给 T 细胞,激活 T 细胞参与角膜免疫反应和 CNV 形成<sup>[64]</sup>。T 细胞主要通过 VEGF-VEGF 受体信号通路和调节其他免疫细胞活性,促进血管内皮细胞的增殖与迁移,导致 CNV 形成<sup>[65]</sup>。 $\gamma\delta$ -T 细胞分泌 FGF-7/9、IL-17、IL-22 和促炎趋化因子诱导中性粒细胞浸润,加重炎症反应<sup>[66]</sup>。调节性 T 细胞分泌 IL-10 和 TGF- $\beta$  抑制角膜炎症反应和抗 CNV 生成,CD4<sup>+</sup>T 和辅助性 T 细胞 17 细胞分别分泌 IL-2、 $\gamma$  干扰素和 IL-17 招募中性粒细胞、M1 型巨噬细胞极化和活性氧分泌,进而加重 CNV<sup>[52,67-68]</sup>。细胞间交互与 CNV 形成关系见图 2。

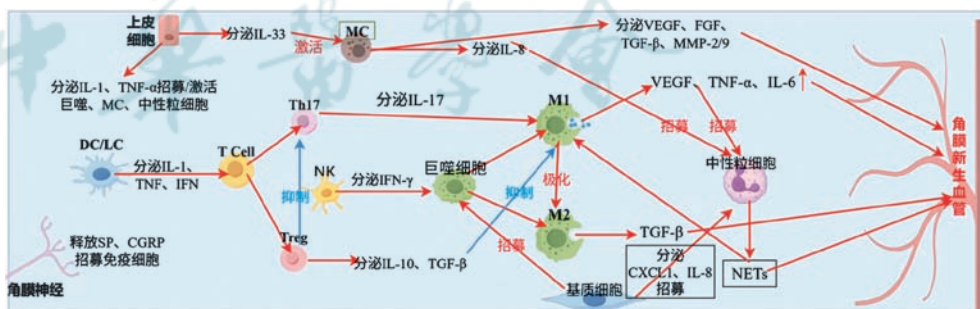


图 2 细胞间交互与 CNV 形成关系 图片采用 figdraw (<https://www.figdraw.com/>) 绘制 CNV:角膜新生血管;IL:白细胞介素;MC:肥大细胞;VEGF:血管内皮生长因子;FGF:成纤维细胞生长因子;TGF:转化生长因子;MMP:基质金属蛋白酶;TNF:肿瘤坏死因子;Th:树突状细胞;LC:朗格汉斯细胞;IFN:干扰素;NK:自然杀伤;SP:P 物质;CGRP:降钙素基因相关肽;CXCL:趋化因子 (C-X-C 基序) 配体;NETs:中性粒细胞胞外陷阱

## 3 小结

目前 CNV 的部分发病机制虽已得到研究,但尚未完全明确,对 CNV 免疫机制的研究主要集中在细胞因子、趋化因子以及一些免疫细胞相关的信号通路 (JAK/STAT、SP/NK1R、PI3K/

AKT、NF- $\kappa$ B 和 TLR 等)。在 CNV 形成的不同时期,参与调控的免疫细胞类型及其功能存在一定差异,因此需深入了解其在 CNV 中的作用机制,以寻找新的治疗靶点。其次,细胞间相互作用也是 CNV 形成的关键环节,如角膜上皮细胞和基质细胞可通过释放细胞因子招募免疫细胞并分泌促血管生长因子,免疫细胞可促进上皮愈合和基质细胞分化,且各免疫细胞亚群间存在复杂的相互调控作用。上述机制的调控细节在未来仍需进一步深入探究,进而为制定针对性靶向治疗策略、提高临床疗效及降低不良反应发生率提供理论依据。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Di Zazzo A, Gaudenzi D, Yin J, et al. Corneal angiogenic privilege and its failure[J]. *Exp Eye Res*, 2021, 204:108457. DOI: 10.1016/j.exer.2021.108457.
- [2] Yu H, Sun L, Cui J, et al. Three kinds of corneal host cells contribute differently to corneal neovascularization[J]. *EBioMedicine*, 2019, 44: 542–553. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.05.026.
- [3] Xiao H, Hu L, Lin X, et al. Pax6 directly regulates the Raver2/sFlt-1 expression in corneal epithelial cells to maintain the cornea's avascular privilege[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2025, 66(4):52. DOI: 10.1167/iovs.66.4.52.
- [4] Nicholas MP, Mysore N. Corneal neovascularization[J]. *Exp Eye Res*, 2021, 202:108363. DOI: 10.1016/j.exer.2020.108363.
- [5] 张家豪, 张妍, 何宇茜. 基质金属蛋白酶 2 和 9 在角膜新生血管调节机制中的作用研究进展[J]. *中华实验眼科杂志*, 2020, 38(10): 900–904. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20190226-00085. Zhang JH, Zhang Y, He YX. Progress in matrix metalloproteinase 2 and 9 regulating corneal neovascularization [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2020, 38(10): 900–904. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20190226-00085.
- [6] Mousa HM, Saban DR, Perez VL. The cornea IV immunology, infection, neovascularization, and surgery chapter 1: corneal immunology [J]. *Exp Eye Res*, 2021, 205:108502. DOI: 10.1016/j.exer.2021.108502.
- [7] Yam G, Riau AK, Funderburgh ML, et al. Keratocyte biology[J]. *Exp Eye Res*, 2020, 196:108062. DOI: 10.1016/j.exer.2020.108062.
- [8] Nishida T. Commanding roles of keratocytes in health and disease[J]. *Cornea*, 2010, 29 Suppl 1: S3–S6. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3181f2d578.
- [9] Abdelfattah NS, Amgad M, Zayed AA. Host immune cellular reactions in corneal neovascularization [J]. *Int J Ophthalmol*, 2016, 9(4): 625–633. DOI: 10.18240/ijo.2016.04.25.
- [10] Sheu KM, Hoffmann A. Functional hallmarks of healthy macrophage responses: their regulatory basis and disease relevance[J]. *Annu Rev Immunol*, 2022, 40: 295–321. DOI: 10.1146/annurev-immunol-101320-031555.
- [11] Brissette-Storkus CS, Reynolds SM, Lepisto AJ, et al. Identification of a novel macrophage population in the normal mouse corneal stroma[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2002, 43(7): 2264–2271.
- [12] Tajbakhsh Z, Golebiowski B, Stapleton F, et al. Dendritic cell density and morphology can be used to differentiate vernal keratoconjunctivitis from allergic conjunctivitis[J]. *Biomolecules*, 2023, 13(10): 1469. DOI: 10.3390/biom13101469.
- [13] Chinnery HR, Zhang XY, Wu CY, et al. Corneal immune cell morphometry as an indicator of local and systemic pathology: a review [J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2021, 49(7): 729–740. DOI: 10.1111/ceo.13972.
- [14] Downie LE, Zhang X, Wu M, et al. Redefining the human corneal immune compartment using dynamic intravital imaging [J/OL]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2023, 120(31): e2217795120[2025–10–18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37487076/>. DOI: 10.1073/pnas.2217795120.
- [15] Björkström NK, Ljunggren HG, Michaëlsson J. Emerging insights into natural killer cells in human peripheral tissues[J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(5): 310–320. DOI: 10.1038/nri.2016.34.
- [16] Moretta L, Montaldo E, Vacca P, et al. Human natural killer cells: origin, receptors, function, and clinical applications [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2014, 164(4): 253–264. DOI: 10.1159/000365632.
- [17] Barbariga M, Fonteyne P, Ostadrez M, et al. Substance P modulation of human and murine corneal neovascularization[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(3): 1305–1312. DOI: 10.1167/iovs.17-23198.
- [18] Singh RB, Naderi A, Cho W, et al. Modulating the tachykinin: role of substance P and neurokinin receptor expression in ocular surface disorders[J]. *Ocul Surf*, 2022, 25: 142–153. DOI: 10.1016/j.jtos.2022.06.007.
- [19] 曹楠珏, 夏丽坤. 单纯疱疹性角膜炎发病机制的研究进展[J]. *中华实验眼科杂志*, 2017, 35(2): 175–179. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.02.017. Cao NJ, Xia LK. Research progress in pathogenesis of herpes simplex keratitis[J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2017, 35(2): 175–179. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.02.017.
- [20] Liu L, Dana R, Yin J. Sensory neurons directly promote angiogenesis in response to inflammation via substance P signaling[J]. *FASEB J*, 2020, 34(5): 6229–6243. DOI: 10.1096/fj.201903236R.
- [21] Lee SJ, Im ST, Wu J, et al. Corneal lymphangiogenesis in dry eye disease is regulated by substance P/neurokinin-1 receptor system through controlling expression of vascular endothelial growth factor receptor 3[J]. *Ocul Surf*, 2021, 22: 72–79. DOI: 10.1016/j.jtos.2021.07.003.
- [22] Lasagni Vitar RM, Rama P, Ferrari G. The two-faced effects of nerves and neuropeptides in corneal diseases[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2022, 86: 100974. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2021.100974.
- [23] Zhu S, Zidan A, Pang K, et al. Promotion of corneal angiogenesis by sensory neuron-derived calcitonin gene-related peptide [J]. *Exp Eye Res*, 2022, 220: 109125. DOI: 10.1016/j.exer.2022.109125.
- [24] Shen S, Zhang Y. Restoration of corneal epithelial barrier function: a possible target for corneal neovascularization[J]. *Ocul Surf*, 2024, 34: 38–49. DOI: 10.1016/j.jtos.2024.06.003.
- [25] Sun MM, Chan AM, Law SM, et al. Epithelial membrane protein-2 (EMP2) antibody blockade reduces corneal neovascularization in an *in vivo* model[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019, 60(1): 245–254. DOI: 10.1167/iovs.18-24345.
- [26] Ma J, Zhou D, Fan M, et al. Keratocytes create stromal spaces to promote corneal neovascularization via MMP13 expression [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(10): 6691–6703. DOI: 10.1167/iovs.14-14746.
- [27] 侯培莉, 陆燕, 黄振平. 角膜新生血管与微环境研究进展[J]. *中华实验眼科杂志*, 2016, 34(2): 184–188. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.02.019. Hou PL, Lu Y, Huang ZP. Research progress in corneal neovascularization and microenvironment [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2016, 34(2): 184–188. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.02.019.
- [28] Wang X, Tang L, Zhang Z, et al. Keratocytes promote corneal neovascularization through VEGFR3 induced by PPAR $\alpha$ -inhibition [J]. *Exp Eye Res*, 2020, 193: 107982. DOI: 10.1016/j.exer.2020.107982.
- [29] 刘高勤, 陈磊, 陈源, 等. 趋化因子 CX3CL1 和 CCL2 对人单核细胞来源巨噬细胞的作用及意义[J]. *中华实验眼科杂志*, 2014, 32(3): 206–210. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2014.03.005. Liu GQ, Chen L, Chen Y, et al. Effects of CX3CL1 and CCL2 on the expressions of angiogenesis-related factors of human monocyte-derived macrophages[J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2014, 32(3): 206–210. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2014.03.005.
- [30] Yunna C, Mengru H, Lei W, et al. Macrophage M1/M2 polarization [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 877: 173090. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173090.
- [31] Li Y, Tao Y, Wu J, et al. Dynamic regulation mechanisms of macrophages and advances in targeted therapy for corneal injury repair [J]. *Surv Ophthalmol*, 2026, DOI: 10.1016/j.survophthal.2026.04.005.
- [32] Liu G, Wu H, Lu P, et al. Interleukin (IL)-17A promotes angiogenesis in an experimental corneal neovascularization model[J]. *Curr Eye Res*, 2017, 42(3): 368–379. DOI: 10.1080/02713683.2016.1196705.
- [33] Yu J, Shen Y, Luo J, et al. Upadacitinib inhibits corneal inflammation and neovascularization by suppressing M1 macrophage infiltration in the corneal alkali burn model [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 116: 109680. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.109680.
- [34] Li Q, Bao Q, Wei C, et al. AIF-1 drives corneal neovascularization by promoting inflammatory macrophage activation via the MAPK and PI3K/

- AKT/mTOR signaling pathways[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2026, 67(2): 22. DOI: 10.1167/iops.67.2.22.
- [35] Yi K, Yang Y, Yuan Y, et al. Impaired autophagy causes severe corneal neovascularization[J]. Cells, 2022, 11(23): 3895. DOI: 10.3390/cells11233895.
- [36] Zhao L, Wei C, Guo X, et al. Icarin alleviates corneal neovascularization by regulating inflammation through inhibition of macrophage polarization and the NF- $\kappa$ B pathway[J]. J Transl Med, 2026, 24(1): 343. DOI: 10.1186/s12967-026-07813-y.
- [37] Zhao H, Kalish FS, Wong RJ, et al. Hypoxia regulates placental angiogenesis via alternatively activated macrophages [J/OL]. Am J Reprod Immunol, 2018, 80(3): e12989 [2025-10-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29932269/>. DOI: 10.1111/aji.12989.
- [38] Nakano Y, Arima T, Tobita Y, et al. Combination of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)  $\alpha$  and  $\gamma$  agonists prevents corneal inflammation and neovascularization in a rat alkali burn model[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(14): 5093. DOI: 10.3390/ijms21145093.
- [39] Gao Y, Mao J, Zhang R, et al. Inhibiting PRMT1 protects against CoNV by regulating macrophages through the FGF2/PI3K/Akt pathway [J]. Eur J Pharmacol, 2024, 977: 176673. DOI: 10.1016/j.ejphar.2024.176673.
- [40] Gong D, Chen H, Wang H, et al. M2 macrophage-derived exosomes deliver NGF-modified mRNA to promote comprehensive corneal repair [J]. J Control Release, 2026, 395: 114930. DOI: 10.1016/j.jconrel.2026.114930.
- [41] Bai Y, Jiao X, Hu J, et al. WTAP promotes macrophage recruitment and increases VEGF secretion via N6-methyladenosine modification in corneal neovascularization [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2023, 1869(6): 166708. DOI: 10.1016/j.bbadis.2023.166708.
- [42] Swamyathan S, Campbell G, Sohnen P, et al. The secreted Ly6/uPAR-related protein 1 (Slurp1) modulates corneal angiogenic inflammation via NF- $\kappa$ B signaling [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2024, 65(1): 37. DOI: 10.1167/iops.65.1.37.
- [43] Yang Z, Yan Y, Deng Q, et al. YBX1 Modulated corneal neovascularization induced by alkali burn via m5C-dependent regulation of the STAT3/HIF-1 $\alpha$ /VEGFA axis[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2026, 67(2): 42. DOI: 10.1167/iops.67.2.42.
- [44] Tu Y, Luo Y, Zhao Q, et al. Role of macrophage in ocular neovascularization[J/OL]. Heliyon, 2024, 10(10): e30840 [2025-10-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38770313/>. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e30840.
- [45] Wolf M, Clay SM, Zheng S, et al. MMP12 inhibits corneal neovascularization and inflammation through regulation of CCL2[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 11579. DOI: 10.1038/s41598-019-47831-z.
- [46] Wang Y, Gao Y, Huang Y, et al. The potential protective effects of miR-497 on corneal neovascularization are mediated via macrophage through the IL-6/STAT3/VEGF signaling pathway [J]. Int Immunopharmacol, 2021, 96: 107745. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107745.
- [47] 王杨, 杨燕宁, 潘玉苗, 等. MiR-497 对角膜新生血管的抑制作用及其靶向 STAT3 调控机制[J]. 中华实验眼科杂志, 2023, 41(3): 206-216. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210201-00084. Wang Y, Yang YN, Pan YM, et al. Inhibitory effect of miR-497 on corneal neovascularization and its regulation mechanism targeting STAT3 [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2023, 41(3): 206-216. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210201-00084.
- [48] Wang LX, Zhang SX, Wu HJ, et al. M2b macrophage polarization and its roles in diseases [J]. J Leukoc Biol, 2019, 106(2): 345-358. DOI: 10.1002/JLB.3RU1018-378RR.
- [49] Jetten N, Verbruggen S, Gijbels MJ, et al. Anti-inflammatory M2, but not pro-inflammatory M1 macrophages promote angiogenesis *in vivo* [J]. Angiogenesis, 2014, 17(1): 109-118. DOI: 10.1007/s10456-013-9381-6.
- [50] Mun Y, Hwang JS, Shin YJ. Role of neutrophils on the ocular surface [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(19): 386. DOI: 10.3390/ijms221910386.
- [51] 董军璐, 金鑫, 刘华, 等. 中性粒细胞来源 MMP-8 对角膜镰刀菌性角膜炎的组织损伤作用及其机制 [J]. 中华实验眼科杂志, 2023, 41(10): 961-969. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210714-00412. Dong JL, Jin X, Liu H, et al. Investigation of the tissue-damaging effects and mechanisms of neutrophil-derived MMP-8 in *Fusarium* keratitis [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2023, 41(10): 961-969. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210714-00412.
- [52] Lobo AM, Agelidis AM, Shukla D. Pathogenesis of herpes simplex keratitis: the host cell response and ocular surface sequelae to infection and inflammation [J]. Ocul Surf, 2019, 17(1): 40-49. DOI: 10.1016/j.jtos.2018.10.002.
- [53] Antony F, Pundkar C, Sandey M, et al. IFN- $\lambda$  regulates neutrophil biology to suppress inflammation in herpes simplex virus-1-induced corneal immunopathology [J]. J Immunol, 2021, 206(8): 1866-1877. DOI: 10.4049/jimmunol.2000979.
- [54] Song D, Yang Q, Li X, et al. The role of the JAK/STAT3 signaling pathway in acquired corneal diseases [J]. Exp Eye Res, 2024, 238: 109748. DOI: 10.1016/j.exer.2023.109748.
- [55] Nan W, He Y, Shen S, et al. BMP4 inhibits corneal neovascularization by interfering with tip cells in angiogenesis [J]. Exp Eye Res, 2023, 237: 109680. DOI: 10.1016/j.exer.2023.109680.
- [56] Shang Q, Chu Y, Li Y, et al. Adipose-derived mesenchymal stromal cells promote corneal wound healing by accelerating the clearance of neutrophils in cornea [J]. Cell Death Dis, 2020, 11(8): 707. DOI: 10.1038/s41419-020-02914-y.
- [57] Lee H, Schlereth SL, Park EY, et al. A novel pro-angiogenic function for interferon- $\gamma$ -secreting natural killer cells [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2014, 55(5): 2885-2892. DOI: 10.1167/iops.14-14093.
- [58] Liu Q, Smith CW, Zhang W, et al. NK cells modulate the inflammatory response to corneal epithelial abrasion and thereby support wound healing [J]. Am J Pathol, 2012, 181(2): 452-462. DOI: 10.1016/j.ajpath.2012.04.010.
- [59] Narumi M, Kashiwagi Y, Namba H, et al. Contribution of corneal neovascularization to dendritic cell migration into the central area during human corneal infection [J/OL]. PLoS One, 2014, 9(10): e109859 [2025-10-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25299318/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0109859.
- [60] Yamaguchi T, Hamrah P, Shimazaki J. Bilateral alterations in corneal nerves, dendritic cells, and tear cytokine levels in ocular surface disease [J]. Cornea, 2016, 35 Suppl 1: S65-S70. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000989.
- [61] Cho W, Mittal SK, Elbasiony E, et al. Spatial distribution of mast cells regulates asymmetrical angiogenesis at the ocular surface [J]. Am J Pathol, 2021, 191(6): 1108-1117. DOI: 10.1016/j.ajpath.2021.02.016.
- [62] Elbasiony E, Mittal SK, Foulsham W, et al. Epithelium-derived IL-33 activates mast cells to initiate neutrophil recruitment following corneal injury [J]. Ocul Surf, 2020, 18(4): 633-640. DOI: 10.1016/j.jtos.2020.06.006.
- [63] Cho W, Mittal SK, Elbasiony E, et al. Activation of ocular surface mast cells promotes corneal neovascularization [J]. Ocul Surf, 2020, 18(4): 857-864. DOI: 10.1016/j.jtos.2020.09.002.
- [64] Dana R. Comparison of topical interleukin-1 vs tumor necrosis factor- $\alpha$  blockade with corticosteroid therapy on murine corneal inflammation, neovascularization, and transplant survival (an American Ophthalmological Society thesis) [J]. Trans Am Ophthalmol Soc, 2007, 105: 330-343.
- [65] Di Zazzo A, Tahvildari M, Subbarayal B, et al. Proangiogenic function of T cells in corneal transplantation [J]. Transplantation, 2017, 101(4): 778-785. DOI: 10.1097/TP.0000000000001390.
- [66] Liu J, Li Z. Resident innate immune cells in the cornea [J]. Front Immunol, 2021, 12: 620284. DOI: 10.3389/fimmu.2021.620284.
- [67] Suryawanshi A, Veiga-Parga T, Reddy PB, et al. IL-17A differentially regulates corneal vascular endothelial growth factor (VEGF)-A and soluble VEGF receptor 1 expression and promotes corneal angiogenesis after herpes simplex virus infection [J]. J Immunol, 2012, 188(7): 3434-3446. DOI: 10.4049/jimmunol.1102602.
- [68] Zhu Y, Tan W, Demetriades AM, et al. Interleukin-17A neutralization alleviated ocular neovascularization by promoting M2 and mitigating M1 macrophage polarization [J]. Immunology, 2016, 147(4): 414-428. DOI: 10.1111/imm.12571.

(收稿日期: 2025-11-24 修回日期: 2026-06-09)

(本文编辑: 施晓萌 骆世平)

