

· 综 述 ·

干眼治疗新策略中调节性T细胞靶向调控的研究进展

刘力瑞 徐雯

浙江大学医学院附属第二医院眼科中心 全省重要致盲眼病防治技术研究重点实验室

浙江省眼部疾病临床医学研究中心 眼部疾病浙江省工程研究中心,杭州 310009

通信作者:徐雯,Email:xuwen2003@zju.edu.cn

【摘要】 干眼是一种多因素导致的以泪膜稳态失衡为特点的眼表疾病,常伴随眼表不适症状,相关免疫机制参与其发生和发展。调节性T细胞(Tregs)是免疫应答的主要负调控细胞,在调节变态反应、自身免疫、移植抗宿主反应和其他免疫反应中发挥重要作用。在干眼中,Tregs的抑制功能受损,Th17/Treg平衡失调,导致疾病不断进展,自我耐受崩溃。本文就干眼状态下Tregs的分类与分子标志、亚群的数量和功能变化、作用机制、可塑性、当前治疗对Tregs的影响以及如何利用现有技术靶向调节Tregs频率或功能治疗干眼进行综述。

【关键词】 干眼;调节性T细胞;免疫调节;靶向治疗

基金项目: 国家重点研发计划(2020YFE0204400);国家自然科学基金(82271042);浙江省科技厅领雁计划(2023C03090)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20230720-00044

Research progress on targeted regulation of regulatory T cells in new strategies for dry eye treatment

Liu Lirui, Xu Wen

Eye Center, The Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Zhejiang Provincial Key Laboratory of Ophthalmology, Zhejiang Provincial Clinical Research Center for Eye Diseases, Zhejiang Provincial Engineering Institute on Eye Diseases, Hangzhou 310009, China

Corresponding author: Xu Wen, Email: xuwen2003@zju.edu.cn

【Abstract】 Dry eye is a multifactorial ocular surface disease characterized by the loss of tear film homeostasis caused by many factors, which is often accompanied by ocular surface discomfort, and the related immune mechanism is involved in its occurrence and development. Regulatory T cells (Tregs) are the main negative regulatory cells of the immune response, which play an important role in the regulation of allergy, autoimmunity, graft-versus-host reaction, and other immune responses. In dry eye, the inhibitory function of Tregs is impaired, and Th17/Treg imbalance leads to the progression of the disease and the collapse of self-tolerance. This article reviews the classification and molecular markers of Tregs in dry eye, the number and functional changes of subsets, the mechanism of action, plasticity, the effects of current treatments on Tregs, and how to use existing treatments to regulate Tregs frequency or function to treat dry eye.

【Key words】 Dry eye; Regulatory T cells; Immunoregulation; Targeted therapy

Fund program: National Key Research and Development Program of China (2020YFE0204400); National Natural Science Foundation of China (82271042); Zhejiang Province Key Research and Development Program (2023C03090)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20230720-00044

干眼是以泪膜稳态及眼表微环境失衡为特征的多因素慢性眼表疾病,可伴有眼表炎症反应、组织损伤及神经异常^[1]。在干眼状态下,眼表免疫动态平衡被破坏,引发炎症风暴,自然杀伤细胞活化,启动非特异性免疫应答,同时抗原提呈细胞(antigen presenting cells, APC)活化和迁移,特异性效应性CD4⁺T细胞增殖分化,导致泪膜稳定性下降、角膜上皮屏障受损和角膜知觉异常^[2-3]。调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs)是

免疫稳态的关键调节细胞,可有效维持外周免疫耐受和调控器官特异性自身免疫反应。Tregs通过抑制APC与初始T细胞之间的相互作用,减少效应性CD4⁺T细胞的活化与增殖。在干眼中,Tregs免疫抑制功能的减弱或缺失可导致眼表免疫稳态失调^[4-5]。本文将围绕目前干眼中Tregs分类与分子标志物、数量和功能变化以及以Tregs为治疗靶点的候选药物的临床应用潜力与面临的挑战展开论述。

1 Tregs概述

1.1 Tregs的分类与分子标志

根据来源、抗原特异性以及作用机制可将Tregs分为3类:自然Tregs(natural regulatory T cells, nTregs)、外周Tregs(peripheral regulatory T cells, pTregs)以及诱导性Tregs(induced regulatory T cells, iTregs)^[6]。nTregs来源于中等强度的T细胞受体信号刺激的CD4⁺单阳性胸腺细胞,并在白细胞介素(interleukin, IL)-2和IL-15的诱导下发育成熟^[7-8]。Foxp3基因座保守性非编码序列2区域的去甲基化可促进Foxp3稳定表达^[9]。外周初始CD4⁺T细胞经特定环境抗原刺激诱导分化为pTregs,在转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)等诱导下分化为更具抗原特异性的群体iTregs。iTregs和pTregs均具备调控各种组织炎症反应的能力。

根据细胞表面分子的表达可将Tregs分为2类:CD4⁺Tregs和CD8⁺Tregs。CD4⁺CD25⁺CD127^{low}Tregs被认为是CD4⁺Tregs的最佳细胞标志物。滤泡Tregs(follicular regulatory T cells, Tfr)表型为CD4⁺CXCR5^{hi}PD-1^{hi}Foxp3⁺Blimp-1⁺,是近年来发现的Tregs亚群,参与调节生发中心反应、滤泡辅助性T细胞(follicular helper T cell, Tfh)功能和自身抗体的亲和成熟,并与干燥综合征的调节通路有关^[10]。Tfr抑制B细胞和Tfh增殖,继而阻止自身免疫。目前报道的CD8⁺Tregs亚型包括CD8⁺CD28⁻、CD8⁺Foxp3⁺、CD8⁺CD122⁺CD49d⁺、CD122^{hi}Ly49⁺CD8⁺、CD8⁺CD103⁺、KIR⁺CD8⁺T、CD8⁺CD45RC^{lo}和CD8⁺CD75s⁺、表达CD8 $\alpha\alpha$ 同源二聚体的T细胞和Qa-1限制性CD8⁺T细胞等,上述标记可能存在重叠。CD8⁺Tregs稳定的抑制活性需要依赖于TGF- β 信号介导的Helios表达^[11]及Helios调控的信号转导和转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)5激活^[12],其在次级淋巴滤泡的定位、迁移及存活依靠转录因子Eomes。几乎所有细胞类型均可激活CD8⁺Tregs,而CD4⁺Tregs仅能被表达主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)-II类分子的细胞激活。

1.2 Tregs亚群的功能

CD4⁺CD25⁺Tregs发挥免疫抑制功能的机制:分泌TGF- β 、IL-35/10等抑制性细胞因子;竞争性结合IL-2;表达细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4)、淋巴细胞活化基因3等抑制性共刺激受体,通过环磷酸腺苷调控APC功能;释放穿孔素或颗粒酶,诱导自然杀伤细胞和细胞毒性T细胞溶解等^[13]。

CD8⁺T细胞表面CD28的缺失与慢性抗原刺激有关,表现为效应功能缺陷,同时获得免疫调节功能。肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)已被证实以自分泌或旁分泌方式降低CD28表达^[14]。CD28缺失也被认为是效应记忆T细胞和末端效应记忆CD45RA⁺终末分化效应记忆T细胞亚群和CD8⁺Tregs产生的标志。CD8⁺CD28⁻Tregs能够通过减少CD86基因的转录使APC获得耐受性,同时上调免疫球蛋白样转录物(immunoglobulin-like transcript, ILT)3和ILT4等抑制性受体的表达^[15]。

CD8⁺Foxp3⁺T细胞与典型的CD4⁺Tregs有共同的表型特征,但其频率极低甚至无法检测。CD8⁺Foxp3⁺T细胞不分泌IL-2、颗粒酶A和穿孔素,主要通过细胞间直接接触发挥免疫抑制作用。Foxp3增强子保守性非编码序列2中的Treg特异性去甲基化区域是稳定维持Tregs表型和功能所必需的结构^[9]。

CD8⁺CD122⁺T细胞是具有高度内部异质性的亚群,可释放 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ),通过诱导局部一氧化氮产生,下调同种异体免疫反应,抑制Tfh功能,从而减少B细胞自身抗体的产生。此外,CD8⁺CD122⁺Tregs通过调节辅助性T细胞17(T helper 17, Th17)产生IL-4来抑制自身免疫反应^[16]。小鼠CD8⁺CD122⁺T细胞表现为中枢记忆表型CD44^{hi}CD62L^{hi},与人CD8⁺CXCR3⁺T细胞具有相同的功能^[17]。

人杀伤细胞免疫球蛋白样受体阳性(killer cell immunoglobulin-like receptor-positive, KIR⁺)CD8⁺T细胞与小鼠Ly49⁺CD8⁺T细胞具有相似的功能和表型,KIR⁺CD8⁺T细胞可通过T细胞受体/MHC-I识别并杀伤乳糜泻患者外周血中麦醇溶蛋白特异性致病性CD4⁺T细胞^[18]。

CD103表达已被证明是CD8⁺iTregs抑制辅助性T细胞反应的必需分子^[19]。CD8⁺CD103⁺iTregs除抑制辅助性T细胞外,还通过细胞接触依赖性和TGF- β /IL-10信号介导的非细胞毒性方式抑制B细胞增殖活化^[20]。

2 干眼中的Tregs

炎症是干眼的核心发病机制,既是干眼的病因,也是其病理结果^[21]。在干燥综合征型干眼及干燥性角结膜炎等不同类型干眼中,可出现促炎细胞因子和趋化因子的表达增强以及自身反应性T细胞浸润。越来越多的研究表明,Tregs分化不足和功能缺陷是干眼发病机制的关键因素。在暴露于干燥应激的小鼠模型中,CD8⁺Tregs耗竭导致眼表APC激活并加剧致病性Th17细胞介导的角膜屏障破坏^[22],而nTregs可重建对疾病诱导的抵抗能力。

2.1 干眼中Tregs数量和功能变化

目前关于原发性干燥综合征(primary Sjögren syndrome, pSS)患者Tregs数量的研究证据存在矛盾。不同疾病状态、干眼亚型、泪腺及淋巴结活检部位的差异以及Tregs的最佳表型识别困难,导致相关研究数据不明确^[23]。Zhai等^[24]研究表明,干燥综合征患者外周血CD8⁺Tregs的比例和数量均显著低于健康人群,而CD4⁺Tregs的比例和数量无显著差异。Liu等^[25]证明pSS患者外周血中CD4⁺Foxp3⁺T细胞和CD4⁺Helios⁺Foxp3⁺细胞增加,其表达与相关临床指标如C反应蛋白、红细胞沉降率、类风湿因子和IgG浓度之间呈负相关,并且CD4⁺CD25^{hi}Tregs的抑制功能没有受到损害。Chauhan等^[26]通过建立干燥应激模型发现,干眼小鼠体内Tregs功能存在缺陷,而非数量减少;干眼小鼠Tregs数量与正常小鼠相似,但CD4⁺CD25^{hi}Foxp3⁺Tregs抑制Th17细胞激活的能力较差。

2.2 Tregs调控干眼的发病机制

Tregs在抑制Th17效应细胞方面的功能障碍是诱发干眼眼表炎症的关键因素。Tregs表达多种膜相关调节因子,包括CTLA-4、程序性细胞死亡蛋白1(programmed cell death protein 1,

PD-1)和糖皮质激素诱导的TNF受体相关蛋白等,CTLA-4与APC表面的共刺激分子CD80/86结合,间接阻断效应T细胞表面CD28分子与共刺激分子的相互作用^[27]。Tregs还分泌免疫调节细胞因子TGF- β 1、IL-10等,通过旁分泌方式抑制T细胞增殖、分化和APC成熟^[28]。此外,Tregs通过裂解胞外三磷酸腺苷等物质产生腺苷,促进效应T细胞内环磷酸腺苷升高,进而干扰其代谢、增殖与生物学功能^[29]。在干眼状态下,功能失调的Tregs调节效应T细胞能力受损。在C-C基序趋化因子配体(C-C motif chemokine ligand, CCL)3、4、5、20及C-X-C基序趋化因子配体(C-X-C motif chemokine ligand, CXCL)9、10表达水平升高的作用下,血管内皮生长因子A促进不受限制的效应T细胞从引流淋巴结经血管迁移至眼表。眼表活化T细胞分泌的IFN- γ 和IL-17水平升高导致角膜屏障破坏和结膜杯状细胞密度降低^[30];体内阻断IL-17能够恢复Tregs功能^[26]。

2.3 干眼中Tregs的可塑性

Tregs在某些自身免疫性疾病中可能获得促炎表型,增加了病理条件下免疫微环境的复杂性。Hua等^[31]采用Foxp3谱系示踪双转基因小鼠干燥应激模型,观察到眼组织炎症环境导致Tregs Foxp3表达丢失并转化为“exFoxp3 T细胞”,表达促炎细胞因子IL-17和IFN- γ 。外周诱导来源的Tregs(包括pTregs和iTregs)和Th17细胞从共同的前体初始T细胞发育而来,谱系间存在持续的发育竞争及可塑性。单独TGF- β 可以激活其下游Smad2和Smad3,诱导Foxp3的表达,促使Tregs的产生。相反,IL-6能激活Janus激酶和转录因子STAT3及STAT5的级联反应,从而诱导Th17细胞分化^[32]。IL-12干扰初始T细胞发育为CD25^{hi}Foxp3⁺CTLA-4⁺iTregs,且低剂量IL-12通过STAT4的磷酸化驱动Tregs向Th1样细胞转化^[33]。

3 靶向调控Tregs在干眼诊治中的策略

目前临床治疗干眼的不同方法作用机制不同:人工泪液和自体血清通过替代泪液成分、补充水液层治疗干眼;毛果芸香碱、新斯的明等药物通过促进泪液分泌治疗干眼;免疫抑制剂通过减轻眼表炎症改善症状。而通过各种方式恢复Tregs数量和改善其抑制功能已成为干眼免疫靶向治疗的潜在策略^[34]。

3.1 Tregs的外源性扩增

由于Tregs的免疫抑制特性,已经提出采用离体扩增和回输作为免疫调节治疗方法,以增加Tregs数量。在重组小鼠IL-2和抗CD3/抗CD28包被磁珠共同作用下,培养7 d的Tregs可维持其抗炎细胞因子IL-10和TGF- β 的产生,其在抑制干眼发病中的作用类似于新分离的Tregs^[35]。Tregs与CD4⁺CD25⁺T细胞共培养时,iTregs的抑制功能比nTregs更强,并能阻止MHC不匹配的完全角膜移植排斥反应^[36]。然而,细胞数量有限和Tregs的可塑性可能会减弱体外细胞治疗的优势,Tregs可分化为无功能甚至常规效应性T细胞。通过添加雷帕霉素、全反式维甲酸以及IL-10和TGF- β ,可诱导效应T细胞转化为iTregs。

3.2 Tregs的内源性招募

增强局部Tregs群体的另一种方法是建立选择性有利于Tregs扩增的局部免疫抑制环境,促进内源性Tregs向眼组织的

趋化募集。Tregs表达高水平C-C基序趋化因子受体(C-C motif chemokine receptor, CCR)4,其配体CCL22可促进表达CCR4细胞的定向趋化迁移。Ratay等^[37]合成可生物降解的聚乳酸-乙醇酸共聚物微球(Treg募集微球),于泪腺局部持续释放CCL22,原位招募Tregs。Tregs募集微球阻止了泪液分泌减少,减轻角膜荧光素点染以及杯状细胞耗竭,从而减轻干眼相关体征。Ratay等^[38]采用干眼小鼠模型观察到三联聚合物微球可在体内改善泪腺组织的炎症微环境,减少浸润泪腺组织的CD3⁺T细胞总数,并提高浸润T细胞中Foxp3⁺T细胞的比例。该可降解三联聚合物微球包含Tregs的诱导因子TGF- β 1、雷帕霉素、IL-2,诱导生成的Tregs在体外保持了增殖能力且在体外能够抑制初始T细胞的增殖,且表达了与可溶性因子诱导的Tregs一致的表面标志物:CD25、叶酸受体4和糖皮质激素诱导的TNF受体相关蛋白^[39]。

3.3 应用受体拮抗剂和细胞因子调节Tregs数量

短期低剂量IL-2治疗可恢复pSS患者外周血Th17/Treg平衡,且长期随访观察显示,糖皮质激素和抗风湿药物的使用显著减少^[40]。P物质(substance P, SP)是一种速激肽神经肽,可与神经激肽1受体(neurokinin-1 receptor, NK1R)结合,介导疼痛和神经炎症的神经传递。SP通过降低Foxp3和其他抑制性膜结合分子CTLA-4、PD-1以及分泌性细胞因子TGF- β 、IL-10的表达,损害Tregs功能。在体外,NK1R拮抗剂Spantide I可以防止SP介导的Tregs功能障碍,并恢复TGF- β 水平^[41]。同时,SP还促进慢性干眼中记忆Th17细胞的形成与维持;局部应用NK1R拮抗剂可减少引流淋巴结中记忆Th17细胞积累,减轻眼表炎症和角膜损伤^[42]。色素上皮衍生因子(pigment epithelium-derived factor, PEDF)是一种内源性抗炎蛋白,属于丝氨酸蛋白酶抑制剂家族。体内外研究表明给予重组PEDF可增加Tregs数量并增强其免疫抑制特性,改善干眼小鼠模型的角膜上皮病变^[43]。Contreras等^[44]证明,CD47结合的血小板反应蛋白-1(thrombospondin-1, TSP-1)衍生肽在体外能够诱导Foxp3⁺Tregs生成,并抑制APC分泌促Th17细胞活化的IL-23;TSP-1衍生肽点眼可促进小鼠引流淋巴结中Foxp3的表达,解除炎症细胞因子对结膜杯状细胞分泌泪液黏蛋白5AC的抑制作用,从而恢复泪液黏蛋白水平,减轻干燥综合征相关干眼和自身免疫性炎症。

Xu等^[45]通过诱导短暂的CD4⁺T细胞凋亡耗竭和使用低剂量的自身抗原肽Ro480,利用自身抗原和吞噬细胞摄取凋亡CD4⁺T细胞时产生的TGF- β ,成功在非肥胖糖尿病(non-obese diabetic, NOD)/LtJ小鼠体内生成了SSA/Ro抗原特异性Tregs,抑制CD4⁺T细胞IFN- γ 的产生及腺体的炎症浸润。

核受体视黄酸相关孤儿受体(retinoic acid receptor-related orphan receptor γ t, ROR- γ t)是一种由TGF- β 和IL-6诱导的转录因子,可指导炎性Th17细胞的分化和细胞因子的产生。过表达ROR- γ t转基因小鼠的CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Tregs数量明显减少,CD25的表达和IL-2刺激的STAT5激活在Tregs中受到抑制^[46]。PDZ结合基序转录共激活因子(transcriptional coactivator with PDZ-binding motif, TAZ)是ROR- γ t的关键共激活因子,其通过

降低组蛋白乙酰转移酶 Tip60 介导的 Foxp3 乙酰化并靶向 Foxp3 进行蛋白酶体降解,减弱 Tregs 的发育。TEA 结构域转录因子作为 TAZ 的拮抗剂,将 TAZ 从 ROR- γ t、Tip60 和 Foxp3 中分离出来,促进 Tregs 分化^[47]。减弱 TAZ、ROR- γ t 表达或增强 TEA 结构域转录因子表达是一种治疗 pSS 的潜在策略。Fc γ RIIIA 受体的激活上调了干燥综合征小鼠髓系来源抑制细胞的糖酵解,使其表现出促炎表型,IgG 单体或糖酵解抑制剂 2-DG 可以逆转 Th1/Th2 及 Th17/Treg 比例失衡^[48]。

3.4 Tregs 的药理学调节

非诺贝特是一种人工合成的过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor α , PPAR α) 激动剂。Guo 等^[49]给 NOD 小鼠自身免疫性泪腺炎模型喂食含 0.03% 非诺贝特的特殊饲料,发现非诺贝特激活 PPAR α 可能通过与肝 X 受体 β 启动子上游的阳性反应元件相互作用直接促进肝 X 受体 β 的转录,抑制 NOD 小鼠 Th1、Th17 细胞分化,促进 Tregs 分化。近年来,多项临床研究进一步证实,非诺贝特可延缓糖尿病视网膜病变进展,其保护作用可能不仅依赖于调脂效应,还与抑制炎症反应、减轻氧化应激及维持组织免疫稳态有关^[50],提示 PPAR α 可能成为免疫炎症相关干眼的潜在治疗靶点。

雷帕霉素是一种哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 抑制剂,已广泛应用于器官移植排斥反应的预防。mTOR 信号通路参与 T 细胞代谢重编程及 Tregs 稳态维持,雷帕霉素能够选择性促进 Tregs 扩增并抑制效应 T 细胞活化。Wang 等^[51]观察到 pSS 患者 CD45RA-Foxp3^{hi} 活化 Tfr 减少,并且 Tfr 及其亚群的数量与活化 Tregs 数量呈正相关。此外,PD-1⁺ICOS⁺Tfh/CD45RA-Foxp3^{hi} 活化 Tfr 比值可以较好地区分 pSS 患者和健康人群,口服雷帕霉素可抑制 pSS 患者 PD-1⁺ICOS⁺Tfh 的扩增,恢复 PD-1⁺ICOS⁺Tfh 和 CD45RA-Foxp3^{hi} 活化 Tfr 之间的平衡,改善疾病活动度。动物研究进一步证实,局部递送雷帕霉素可减轻由内质网应激引起的血管损伤及泪腺和眼表炎症,提示其在干眼局部免疫治疗中具有一定的应用前景^[52]。

枸杞多糖 (lycium barbarum polysaccharide, LBP) 是一种从枸杞中提取的天然水溶性活性多糖。LBP 的免疫调节作用具有剂量依赖性,中、高剂量 LBP 可以激活体液免疫和细胞免疫,而低剂量 LBP 则可能抑制炎症因子产生并促进免疫耐受。低剂量 LBP 处理的小鼠脾脏和颈部淋巴结中 Treg/Tfh 和 Treg/Th17 比率显著增加,同时抑制 Th17 和 Tfh 分化,并显著增加人外周血单核细胞中 Treg/Tfh 比率^[53]。此外,在干燥应激和苯扎氯铵诱导的干眼小鼠模型中,局部应用 LBP 可改善角膜上皮完整性和泪液分泌,减轻角膜炎症细胞浸润及组织水肿,并降低角膜中 TNF- α 的表达,提示 LBP 可能通过重塑眼表免疫微环境、恢复 Tregs 相关免疫稳态发挥干眼治疗作用^[54]。

瑞巴匹特具有抗炎、抗氧化和促进胃上皮黏蛋白分泌的作用,常用于胃炎和胃溃疡的治疗。通过皮下注射氢溴酸东莨菪碱联合模拟干燥环境建立小鼠干眼模型,证实 2% 瑞巴匹特可促进 T 细胞向 Tregs 分化,抑制其向 Th17 分化,在数量及功能上增强 Tregs 对 CD4⁺T 细胞的负性调节作用,减轻炎症损伤^[55]。

4 总结

恢复 Tregs 数量、增强其免疫抑制功能及维持其稳定性已成为干眼免疫治疗的重要策略。随着免疫调节、基因治疗及靶向递送技术的发展,Tregs 有望成为干眼精准免疫治疗的重要靶点。然而,人体内环境的复杂性、Tregs 表型鉴定标准以及 Tregs 可塑性和稳定性变化仍需进一步研究,以明确靶向调控 Tregs 对干眼的治疗效果。未来应深入阐明不同 Tregs 亚群在干眼中的作用机制,明确干眼炎症微环境对 Tregs 功能及相关分子机制的调控规律,并基于不同药物对 Tregs 数量和功能的调控作用,建立针对不同干眼亚型和免疫状态的精准免疫治疗策略,为干眼的靶向治疗提供新的思路 and 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] 亚洲干眼协会中国分会, 海峡两岸医药卫生交流协会眼科学专业委员会眼表与泪液病学组, 中国医师协会眼科医师分会眼表与干眼学组. 中国干眼专家共识: 定义和分类 (2020 年) [J]. 中华眼科杂志, 2020, 56(6): 418-422. DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20200316-00190.
- [2] 万雨, 李学民. 免疫介导炎症在干眼发病机制中的作用 [J]. 中华实验眼科杂志, 2022, 40(12): 1202-1206. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20190827-00364.
- [3] Wan Y, Li XM. Role of immune-mediated inflammation in the pathogenesis of dry eye [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2022, 40(12): 1202-1206. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20190827-00364.
- [4] Chen Y, Dana R. Autoimmunity in dry eye disease - an updated review of evidence on effector and memory Th17 cells in disease pathogenicity [J]. Autoimmun Rev, 2021, 20(11): 102933. DOI: 10.1016/j.autrev.2021.102933.
- [5] Alunno A, Carubbi F, Bistoni O, et al. T regulatory and T helper 17 cells in primary Sjögren's syndrome: facts and perspectives [J]. Mediators Inflamm, 2015, 2015: 243723. DOI: 10.1155/2015/243723.
- [6] Foulsham W, Marmalidou A, Amouzegar A, et al. Review: the function of regulatory T cells at the ocular surface [J]. Ocul Surf, 2017, 15(4): 652-659. DOI: 10.1016/j.jtos.2017.05.013.
- [7] Sakaguchi S, Yamaguchi T, Nomura T, et al. Regulatory T cells and immune tolerance [J]. Cell, 2008, 133(5): 775-787. DOI: 10.1016/j.cell.2008.05.009.
- [8] Owen DL, Sjaastad LE, Farrar MA. Regulatory T cell development in the thymus [J]. J Immunol, 2019, 203(8): 2031-2041. DOI: 10.4049/jimmunol.1900662.
- [9] Tai X, Erman B, Alag A, et al. Foxp3 transcription factor is proapoptotic and lethal to developing regulatory T cells unless counterbalanced by cytokine survival signals [J]. Immunity, 2013, 38(6): 1116-1128. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.02.022.
- [10] Feng Y, Arvey A, Chinen T, et al. Control of the inheritance of regulatory T cell identity by a cis element in the Foxp3 locus [J]. Cell, 2014, 158(4): 749-763. DOI: 10.1016/j.cell.2014.07.031.
- [11] Linterman MA, Pierson W, Lee SK, et al. Foxp3⁺ follicular regulatory T cells control the germinal center response [J]. Nat Med, 2011, 17(8): 975-982. DOI: 10.1038/nm.2425.
- [12] Mishra S, Liao W, Liu Y, et al. TGF- β and eomes control the homeostasis of CD8⁺ regulatory T cells [J/OL]. J Exp Med, 2021, 218(1): e20200030[2026-07-03]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32991667/>. DOI: 10.1084/jem.20200030.
- [13] Kim HJ, Barnitz RA, Kreslavsky T, et al. Stable inhibitory activity of regulatory T cells requires the transcription factor Helios [J]. Science, 2015, 350(6258): 334-339. DOI: 10.1126/science.aad0616.
- [14] Wing JB, Tanaka A, Sakaguchi S. Human FOXP3⁺ regulatory T cell heterogeneity and function in autoimmunity and cancer [J]. Immunity, 2015, 42(5): 845-857. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.04.016.

- 2019, 50(2) : 302–316. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.01.020.
- [14] Parish ST, Wu JE, Effros RB. Modulation of T lymphocyte replicative senescence via TNF- α inhibition: role of caspase-3[J]. J Immunol, 2009, 182(7) : 4237–4243. DOI: 10.4049/jimmunol.0803449.
- [15] Manavalan JS, Kim-Schulze S, Scotto L, et al. Alloantigen specific CD8⁺CD28⁻FOXP3⁺ T suppressor cells induce ILT3⁺ILT4⁺ tolerogenic endothelial cells, inhibiting alloreactivity[J]. Int Immunol, 2004, 16(8) : 1055–1068. DOI: 10.1093/intimm/dxh107.
- [16] Liu J, Chen D, Nie GD, et al. CD8⁺CD122⁺ T-cells: a newly emerging regulator with central memory cell phenotypes[J]. Front Immunol, 2015, 6 : 494. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00494.
- [17] Shi Z, Okuno Y, Rifa'i M, et al. Human CD8⁺CXCR3⁺ T cells have the same function as murine CD8⁺CD122⁺ Treg[J]. Eur J Immunol, 2009, 39(8) : 2106–2119. DOI: 10.1002/eji.200939314.
- [18] Li J, Zaslavsky M, Su Y, et al. KIR+CD8⁺ T cells suppress pathogenic T cells and are active in autoimmune diseases and COVID-19[J]. Science, 2022, 376(6590) : eabi9591. DOI: 10.1126/science.abi9591.
- [19] Liu Y, Lan Q, Lu L, et al. Phenotypic and functional characteristic of a newly identified CD8⁺ Foxp3⁺ CD103⁺ regulatory T cells[J]. J Mol Cell Biol, 2014, 6(1) : 81–92. DOI: 10.1093/jmcb/mjt026.
- [20] Zhong H, Liu Y, Xu Z, et al. TGF- β -induced CD8⁺CD103⁺ regulatory T cells show potent therapeutic effect on chronic graft-versus-host disease lupus by suppressing B cells[J]. Front Immunol, 2018, 9 : 35. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00035.
- [21] 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.optha.2017.08.029.
- [22] Zhang X, Schaumburg CS, Coursey TG, et al. CD8⁺ cells regulate the T helper-17 response in an experimental murine model of Sjögren syndrome[J]. Mucosal Immunol, 2014, 7(2) : 417–427. DOI: 10.1038/mi.2013.61.
- [23] Saram SJ, Thomas MN, Feinberg L, et al. The immunobiology of dry eye disease: a review of the pathogenesis, regulation and therapeutic implications[J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(21) : 10583. DOI: 10.3390/ijms262110583.
- [24] Zhai X, Wang Y, Guo H, et al. Altered levels of circulating CD8⁺CXCR5⁺PD-1⁺T follicular cytotoxic cells in primary Sjögren's syndrome[J]. Clin Rheumatol, 2022, 41(6) : 1697–1708. DOI: 10.1007/s10067-022-06098-y.
- [25] Liu C, Guan Z, Zhao L, et al. Elevated level of circulating CD4⁺Helios⁺FoxP3⁺ cells in primary Sjögren's syndrome patients[J]. Mod Rheumatol, 2017, 27(4) : 630–637. DOI: 10.1080/14397595.2016.1226470.
- [26] 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.
- [27] Legány N, Berta L, Kovács L, et al. The role of B7 family costimulatory molecules and indoleamine 2, 3-dioxygenase in primary Sjögren's syndrome and systemic sclerosis[J]. Immunol Res, 2017, 65(3) : 622–629. DOI: 10.1007/s12026-016-8880-0.
- [28] Chaudhry A, Samstein RM, Treuting P, et al. Interleukin-10 signaling in regulatory T cells is required for suppression of Th17 cell-mediated inflammation[J]. Immunity, 2011, 34(4) : 566–578. DOI: 10.1016/j.immuni.2011.03.018.
- [29] Klein M, Bopp T. Cyclic AMP represents a crucial component of Treg cell-mediated immune regulation[J]. Front Immunol, 2016, 7 : 315. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00315.
- [30] 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.
- [31] Hua J, Inomata T, Chen Y, et al. Pathological conversion of regulatory T cells is associated with loss of allotolerance[J]. Sci Rep, 2018, 8(1) : 7059. DOI: 10.1038/s41598-018-25384-x.
- [32] Qiu R, Zhou L, Ma Y, et al. Regulatory T cell plasticity and stability and autoimmune diseases[J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2020, 58(1) : 52–70. DOI: 10.1007/s12016-018-8721-0.
- [33] Liaskou E, Patel SR, Webb G, et al. Increased sensitivity of Treg cells from patients with PBC to low dose IL-12 drives their differentiation into IFN- γ secreting cells[J]. J Autoimmun, 2018, 94 : 143–155. DOI: 10.1016/j.jaut.2018.07.020.
- [34] Huang D, Li Z. Multidimensional immunotherapy for dry eye disease: current status and future directions[J]. Front Ophthalmol (Lausanne), 2024, 4 : 1449283. DOI: 10.3389/fopht.2024.1449283.
- [35] Siemasko KF, Gao J, Calder VL, et al. *In vitro* expanded CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ regulatory T cells maintain a normal phenotype and suppress immune-mediated ocular surface inflammation[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2008, 49(12) : 5434–5440. DOI: 10.1167/iovs.08-2075.
- [36] Guo X, Jie Y, Ren D, et al. *In vitro*-expanded CD4⁺CD25^{high}Foxp3⁺ regulatory T cells controls corneal allograft rejection[J]. Hum Immunol, 2012, 73(11) : 1061–1067. DOI: 10.1016/j.humimm.2012.08.014.
- [37] 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.
- [38] Ratay ML, Balmert SC, Acharya AP, et al. TRI microspheres prevent key signs of dry eye disease in a murine, inflammatory model[J]. Sci Rep, 2017, 7(1) : 17527. DOI: 10.1038/s41598-017-17869-y.
- [39] Jhunjhunwala S, Balmert SC, Raimondi G, et al. Controlled release formulations of IL-2, TGF- β 1 and rapamycin for the induction of regulatory T cells[J]. J Control Release, 2012, 159(1) : 78–84. DOI: 10.1016/j.jconrel.2012.01.013.
- [40] Miao M, Hao Z, Guo Y, et al. Short-term and low-dose IL-2 therapy restores the Th17/Treg balance in the peripheral blood of patients with primary Sjögren's syndrome[J]. Ann Rheum Dis, 2018, 77(12) : 1838–1840. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213036.
- [41] Taketani Y, Marmalidou A, Dohlman TH, et al. Restoration of regulatory T-cell function in dry eye disease by antagonizing substance P/neurokinin-1 receptor[J]. Am J Pathol, 2020, 190(9) : 1859–1866. DOI: 10.1016/j.ajpath.2020.05.011.
- [42] Wang S, Naderi A, Kahale F, et al. Substance P regulates memory Th17 cell generation and maintenance in chronic dry eye disease[J]. J Leukoc Biol, 2024, 116(6) : 1446–1453. DOI: 10.1093/jleuko/qiae142.
- [43] Singh RB, Blanco T, Mittal SK, et al. Pigment epithelium-derived factor enhances the suppressive phenotype of regulatory T cells in a murine model of dry eye disease[J]. Am J Pathol, 2021, 191(4) : 720–729. DOI: 10.1016/j.ajpath.2021.01.003.
- [44] Contreras Ruiz L, Mir FA, Turpie B, et al. Thrombospondin-derived peptide attenuates Sjögren's syndrome-associated ocular surface inflammation in mice[J]. Clin Exp Immunol, 2017, 188(1) : 86–95. DOI: 10.1111/cei.12919.
- [45] Xu J, Liu O, Wang D, et al. *In vivo* generation of SSA/Ro antigen-specific regulatory T cells improves experimental Sjögren's syndrome in mice[J]. Arthritis Rheumatol, 2022, 74(10) : 1699–1705. DOI: 10.1002/art.42244.
- [46] Iizuka M, Tsuboi H, Matsuo N, et al. A crucial role of ROR γ t in the development of spontaneous sialadenitis-like Sjögren's syndrome[J]. J Immunol, 2015, 194(1) : 56–67. DOI: 10.4049/jimmunol.1401118.
- [47] Geng J, Yu S, Zhao H, et al. The transcriptional coactivator TAZ regulates reciprocal differentiation of TH17 cells and Treg cells[J]. Nat Immunol, 2017, 18(7) : 800–812. DOI: 10.1038/ni.3748.
- [48] Qi J, Zhou X, Bai Z, et al. Fc γ RIIIa activation-mediated up-regulation of glycolysis alters MDSCs modulation in CD4⁺ T cell subsets of Sjögren syndrome[J]. Cell Death Dis, 2023, 14(2) : 86. DOI: 10.1038/s41419-023-05631-4.
- [49] Guo X, Dang W, Li N, et al. PPAR- α agonist fenofibrate ameliorates Sjögren syndrome-like dacryoadenitis by modulating Th1/Th17 and Treg cell responses in NOD mice[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2022, 63(6) : 12. DOI: 10.1167/iovs.63.6.12.
- [50] 谭贵临, Cheng Lingyun. 非诺贝特对糖尿病视网膜病变的防治研究及其临床转化[J]. 中华实验眼科杂志, 2019, 37(10) : 828–832. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.10.012.
- Tan GL, Cheng LY. Prevention and treatment research of fenofibrate for diabetic retinopathy and its clinical translation[J]. Chin J Exp



- Ophthalmol, 2019, 37(10): 828-832. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.10.012.
- [51] Wang Y, Guo H, Liang Z, et al. Sirolimus therapy restores the PD-1+ICOS+Tfh: CD45RA-Foxp3high activated Tfr cell balance in primary Sjögren's syndrome[J]. Mol Immunol, 2022, 147: 90-100. DOI: 10.1016/j.molimm.2022.04.006.
- [52] Cho BJ, Hwang JS, Shin YJ, et al. Rapamycin rescues endoplasmic reticulum stress-induced dry eye syndrome in mice[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2019, 60(4): 1254-1264. DOI: 10.1167/iov.18-25583.
- [53] Wang Y, Xiao J, Duan Y, et al. Lycium barbarum polysaccharide ameliorates Sjögren's syndrome in a murine model[J/OL]. Mol Nutr Food Res, 2021, 65(11): e2001118[2026-07-03]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33825332/>. DOI: 10.1002/mnfr.202001118.
- [54] Qin D, Deng Y, Wang L, et al. Therapeutic effects of topical application of lycium barbarum polysaccharide in a murine model of dry eye[J]. Front Med (Lausanne), 2022, 9: 827594. DOI: 10.3389/fmed.2022.827594.
- [55] Fu R, Jiang Y, Zhou J, et al. Rebamipide ophthalmic solution modulates the ratio of T helper cell 17/regulatory T cells in dry eye disease mice[J]. Mol Med Rep, 2019, 19(5): 4011-4018. DOI: 10.3892/mmr.2019.10068.
- (收稿日期: 2025-12-23 修回日期: 2026-07-06)
- (本文编辑: 施晓萌 骆世平)

• 病例报告 •

白色侧齿霉引起的真菌性角膜溃疡诊疗 1 例

吴峰¹ 李曼² 刘晓娜¹¹济南明水眼科医院检验科, 济南 250200; ²济南明水眼科医院眼科, 济南 250200

通信作者: 刘晓娜, Email: liuxiaona128@163.com

基金项目: 济南明水眼科医院科研项目 (2025-1-05)

Fungal corneal ulcer caused by *Parengyodontium album*: a case reportWu Feng¹, Li Man², Liu Xiaona¹¹Jinan Mingshui Eye Hospital Laboratory, Jinan 250200, China; ²Jinan Mingshui Eye Hospital Ophthalmology, Jinan 250200, China

Corresponding author: Liu Xiaona, Email: liuxiaona128@163.com

Fund program: Scientific Research Project of Jinan Mingshui Eye Hospital (2025-1-05)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20240501-00121

患者男, 74 岁, 因砸钢筋时被不明物崩伤左眼, 揉眼后眼红、眼疼、视物模糊, 就诊于当地医院, 给予种类不明滴眼液点眼治疗 1 个月余, 症状未见好转。于 2024 年 4 月 14 日至济南明水眼科医院就诊, 诊断为左眼真菌性角膜溃疡, 建议住院治疗, 患者及家属拒绝, 给予那他霉素滴眼液每 1 h 点眼 1 次、氟康唑滴眼液每 0.5 h 点眼 1 次、普拉洛芬滴眼液点眼 4 次/d、左氧氟沙星滴眼液点眼 6 次/d、0.25 g 特比萘芬片口服 1 次/d 治疗, 症状无明显改善; 于 2024 年 4 月 18 日复诊, 住院接受治疗。眼科检查: 左眼视力手动/30 cm, 眼压 13 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 眼位正常, 眼球各方向运动正常, 双眼睑无红肿、淤血, 眼睑无硬结及瘢痕, 未见倒睫及睑内翻、睑外翻, 上下泪点位置正常, 结膜充血(++), 巩膜无黄染, 无压痛、结节及葡萄肿, 角膜中央偏鼻下方可见一灰白色混浊浸润灶, 约 3 mm×4 mm, 表面可见苔垢样分泌物, 溃疡周边角膜伴伪足, 基质水肿, 后弹力层皱褶, 灰白色点、片状角膜后沉积物 (图 1)。激光扫描共聚焦显微镜检查示: 左眼角膜溃疡区可见大量致密菌丝样高反光, 菌丝浸润深度无法清晰判定, 病灶周边较透明区内皮层结构显示不清, 可见大量点状强反光 (图 2)。真菌荧光染色可见菌丝样结构 (图 3), 经质谱仪 (Exs2000, 中元汇吉生物技术股份有限公司) 结合形态学鉴定为白色侧齿霉 (图 4)。给予那他霉素滴眼液每 1 h 点眼 1 次、氟康唑滴眼液每 0.5 h 点眼 1 次及 0.25 g 特比萘芬片口服 1 次/d 抗真菌治疗, 普拉洛芬滴眼液点眼 4 次/d 减轻炎症反应, 左氧氟沙星滴眼液每 2 h 点眼 1 次预防细菌感染。2024

年 4 月 19 日行左眼角膜病灶切除术, 术后眼疼减轻, 异物感明显, 嘱继续采用术前用药方案治疗, 注意观察角膜情况。2024 年 4 月 22 日患者一般情况可, 无明显眼疼, 异物感减轻, 左眼角膜中央偏鼻下方溃疡灶减轻, 表面可见少许黏液样及白色分泌物, 溃疡周边角膜上皮部分修复 (图 5)。2024 年 4 月 27 日, 左眼症状好转, 角膜溃疡边界清, 较前缩小, 表面无异常分泌物, 给予氟康唑滴眼液和那他霉素滴眼液每 1 h 点眼 1 次、重组牛碱性成纤维细胞生长因子滴眼液和普拉洛芬滴眼液点眼 4 次/d; 0.25 g 特比萘芬片口服 1 次/d 治疗。2024 年 5 月 9 日, 左眼症状继续好转, 角膜溃疡边界清, 较前缩小, 表面无异常分泌物 (图 6), 继续给予氟康唑滴眼液和那他霉素滴眼液每 2 h 点眼 1 次、重组牛碱性成纤维细胞生长因子滴眼液和普拉洛芬滴眼液点眼 4 次/d、0.25 g 特比萘芬片口服 1 次/d。后续电话随访已痊愈。

讨论: 真菌性角膜炎是严重威胁视力的角膜炎中常见类型^[1]。引起真菌性角膜炎的常见菌种有丝状真菌中的镰刀菌、曲霉菌, 以及酵母菌群中的念珠菌^[2]。本例角膜溃疡患者的角膜病灶中发现了不常见的白色侧齿霉感染。

白色侧齿霉是一种环境腐生菌, 常从纸张、黄麻或亚麻布、海洋沉积物、植物材料、土壤和墙壁/绘画中分离出来, 可通过分生孢子在空中传播。其菌落呈白色絮状, 显微镜检查显示营养菌丝狭窄, 宽度为 1~2 μm, 可育菌丝宽度为 2~4 μm, 顶端分枝, 分生孢子梗两侧轮生 1~3 个分生孢子产孢细胞。产孢细胞有一个细长基部, 基部向顶端逐渐变细, 呈锯齿状, 顶端产生