

## 角膜朗格汉斯细胞在干眼发病机制中作用的研究进展

阳雪 李莹

**【摘要】** 干眼为目前发病率最高的眼表疾病,其核心病理机制为泪液渗透压升高及眼表慢性炎性反应。角膜朗格汉斯细胞是眼表免疫系统中的专职抗原提呈细胞,随着认识的深入,逐步发现其在眼表疾病过程中的双面性,既可进行抗原吞噬导致免疫耐受,又可完成抗原呈递导致免疫激活,进而引起效应T细胞放大炎性反应。以往对干眼炎性反应机制方面的研究主要着重于T淋巴细胞的作用,而对角膜朗格汉斯细胞研究较少。但实际上,角膜朗格汉斯细胞的功能状态对眼表免疫过程的发生、发展及转归有着深刻的影响。本文将对近年来角膜朗格汉斯细胞在干眼发病机制方面的研究进展进行总结,以期为临床开展相关研究提供参考。(中华眼科杂志,2018,54:149-153)

**【关键词】** 干眼综合征; 角膜; 朗格汉斯细胞; 炎症

**基金项目:** 国家自然科学基金面上项目(81170826)

### Research progress of corneal Langerhans cells' role in the pathogenesis of dry eye disease

Yang Xue, Li Ying, Department of Ophthalmology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: Li Ying, Email: liyingpumch@126.com

**【Abstract】** Dry eye disease (DED) is the most common ocular surface disease nowadays. DED can be divided into different types based on the pathogenesis. The progression of DED is strongly related to chronic ocular surface inflammation, regardless of the type of DED. The corneal Langerhans cells (LC) are the dedicated antigen presenting cells in the ocular surface immune system. Along with further understanding of LC recently, its double-sided functions have been discovered: on one hand, LC phagocytize antigen and induce immune tolerance, and on the other hand, LC process and present antigen, and initiate immune response. Therefore, the functional status of LC is of profound impact on the progression and prognosis of DED. Previous researches on DED pathogenesis were mainly focused on T lymphocyte while the importance of LC have not been emphasized. This article reviews the researches on corneal LC in DED of recent years. (*Chin J Ophthalmol*, 2018, 54: 149-153)

**【Key words】** Dry eye syndromes; Cornea; Langerhans cells; Inflammation

**Fund program:** General Program of National Natural Science Foundation of China(81170826)

干眼是一类由于泪液质或量或流体力学异常而导致泪膜不稳定和(或)眼表损伤的疾病,既往的流行病学研究结果显示我国人群干眼的发病率高达21%~30%<sup>[1]</sup>。干眼可导致眼部干涩感、烧灼感、异物感,眼痒、畏光、流泪、视力波动、视疲劳等症状,重者可引起角膜上皮损伤及新生血管等,甚者致盲。目前干眼的发病机制尚未研究透彻,尽管初始致病因素不尽相同,但病程中所出现的泪液炎性反应因子、细胞代谢产物等含量升高,可引起泪液渗透压增加,进而导致眼表上皮细胞损伤、炎性反应激活,眼表免疫反应即成为干眼发病机制中最为关键的环节<sup>[2]</sup>。部分学者认为干眼的本质就是多因素所致眼表免疫失衡而引起的眼表黏膜的自体免疫性疾病<sup>[3]</sup>。

树突状细胞(dendritic cell, DC)为迄今所知最强的抗原提呈细胞(antigen presenting cell, APC)<sup>[4]</sup>,在机体免疫反应过程中起着不可或缺的作用。朗格汉斯细胞(langerhans cell, LC)属髓源性树突状细胞,是眼表免疫系统中的专职APC。其激活T细胞的能力远强于B细胞和巨噬细胞,同时还可作为免疫应答的启动者激活初始T细胞<sup>[5]</sup>。近年来随着对LC认识的深入,逐渐发现其在眼表疾病病理机制中的双面性,即既能吞噬抗原导致免疫耐受,又可呈递抗原导致免疫反应,激活效应T细胞进一步放大炎性反应规模。既往对干眼炎性反应病理机制的研究主要着重于T淋巴细胞的作用,而对角膜LC研究较少。但实际上,角膜LC的功能状态深刻影响着干眼免疫反应过程的发生、发展及转归<sup>[6]</sup>。因此,现就角膜LC在干眼发病机制中的作用进行综述。

### 一、角膜LC的基本生物学特征

早在1867年科学家就已发现角膜中存在LC<sup>[7]</sup>,但直到近10余年才逐渐认识角膜LC。实际上在胎龄10周时LC

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2018.02.017

作者单位: 100730 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院眼科

通信作者: 李莹, Email: liyingpumch@126.com

就已存在于角膜上皮中,并随胚胎发育数目逐渐增加,直至出生时稳定。在生理状况下,角膜中 LC 主要分布于上皮及上皮基底层<sup>[6]</sup>,其密度文献报道结果略有差异,角膜中央处为 0~40 个/mm<sup>2</sup>,角膜缘处为 40~100 个/mm<sup>28-9)</sup>,由角膜缘向角膜中央呈逐渐递减梯度分布<sup>[9]</sup>。除 LC 外,角膜中的 APC 还包括巨噬细胞及其他类型 DC<sup>[6]</sup>。LC 与其他 APC 的不同之处在于其特征性的树突状结构、细胞质中所含的网球拍状 Birbeck 颗粒以及细胞表面表达的 langerin (LC 特异性凝集素,可介导 Birbeck 颗粒形成及处理抗原以呈递给 CD4+T 细胞)<sup>[10]</sup>。

根据分化发育的不同阶段,角膜 LC 可分为未成熟及成熟两种类型。未成熟 LC 胞体较大,呈椭圆形或长形,主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC)-II、CD40、CD80、CD86 分子均阴性,抗原吞噬能力强但无抗原提呈功能,主要诱导免疫耐受;LC 成熟后胞体变小,伸出细长的树突状结构,细胞表面高表达 MHC-II、CD40、CD80 及 CD86 分子,抗原吞噬能力减弱,但激活 CD4+T 细胞而诱发免疫反应的能力大大增强<sup>[5,11]</sup>。LC 的树突状结构越长,代表其激活程度越高,细胞因子分泌量越多<sup>[8]</sup>。生理状态下绝大多数角膜 LC 为未成熟细胞,仅在角膜周边存在少量成熟细胞,此特点可能与中央角膜的免疫赦免功能有关。

## 二、干眼病程中角膜 LC 的迁移和成熟

目前关于 LC 在角膜中的迁移及成熟机制仍不十分明确,许多学者猜测该过程可因任何促炎刺激而引起<sup>[11]</sup>。眼表微环境本身具有自稳定性,由轻度刺激产生的抗原会诱导初始 T 细胞分化为调节 T 细胞,抑制效应 T 细胞产生,从而避免炎症反应<sup>[12]</sup>。但长期持续性泪膜异常状态(成分改变、稳定性下降或数量减少)可导致眼表微环境受损,引起泪腺毒性成分分泌、眼表细胞异常凋亡、抗原及促炎因子大量释放以及泪液渗透压升高<sup>[13]</sup>。角膜上皮细胞受到刺激后上调并分泌肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、IL-1、IL-6 等<sup>[14]</sup>,对 LC 具有促成熟化及募集的作用<sup>[6]</sup>。LC 同时自分泌 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  等炎症反应因子,进一步加快自身成熟化。由 LC 和角膜上皮细胞共同分泌的炎症反应因子不仅可促进基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMP) 产生,导致角膜上皮细胞间紧密连接程度下降,还可刺激结膜自然杀伤细胞分泌干扰素  $\gamma$ ,造成结膜杯状细胞损伤及眼表上皮细胞鳞状化生<sup>[12,15]</sup>。鳞状化生的角膜上皮缺乏锚定泪膜的黏蛋白,因此泪膜的稳定性下降,泪膜的破裂时间缩短<sup>[16]</sup>。同时 TNF- $\alpha$  还能诱导产生 IL-6,导致眼表感觉神经阈值降低,使眼表刺激症状加重<sup>[17]</sup>。以上炎症反应因子协同作用,通过神经反射及激素调节两条途径,进一步减少泪液的产生<sup>[18-19]</sup>,泪液渗透压进一步升高。

Ward 等<sup>[20]</sup>对人角膜 LC 进行体外试验的结果显示, TNF- $\alpha$  可刺激 LC 树突状结构舒缩频率增加,提高 LC 向炎症反应中心迁移的能力<sup>[20]</sup>。由 Dana 领导的体外试验结果显示, IL-1 与 TNF- $\alpha$  共同介导角膜上皮细胞表达黏附分

子及趋化因子,这些因子又可通过调控细胞膜受体 (C-C chemokine receptor, CCR)5 的信号转导通路,引起 LC 向角膜中央迁移<sup>[21]</sup>。值得一提的是, Hamrah 等<sup>[22]</sup>发现以烧灼刺激角膜后 24 h, MHC-II+ 的 LC 细胞才出现于角膜中央, 3 d 后才出现于角膜旁中央,由此推测炎症反应过程中首先被激活成熟的是角膜原位 LC; Lee 等<sup>[23]</sup>的实验则发现对于不同类型的角膜刺激,角膜中央 LC 较周边 LC 可更快更显著表现出形态学方面的变化,但刺激后 6 h 内并未发现明显的迁移活动,而是在 24 h 后才观察到角膜中央 LC 数量增多。以上实验结果虽然在时间方面尚有差异,但均不约而同地证实了角膜中原位 LC 首先被激活的现象。该结果可帮助我们进一步着重研究如何抑制角膜原位 LC 激活,从源头阻止炎症反应进展。

生理状态下,结膜 LC 通过表达钙黏蛋白以利于同种细胞间的相互连接。当角膜受环境、损伤或炎症反应刺激后发生相关信号转导,结膜 LC 下调钙黏蛋白的表达<sup>[24]</sup>,同时树枝状突起节律性收缩进行阿米巴样外向运动,LC 向角膜炎症反应区域迁移,使角膜组织中 LC 数量大幅增加,同时导致角膜中央至边缘的 LC 数量梯度消失<sup>[25]</sup>。

## 三、干眼病程中角膜 LC 的免疫调控过程

LC 成熟后开始表达 langerin,形成胞质内 Birbeck 颗粒及处理抗原,并且上调 MHC-II 分子、共刺激分子 (CD40、CD80、CD86) 及黏附分子的表达,同时将 MHC-II 分子与抗原多肽片段合成抗原-MHC 复合物,并将其表达于细胞膜表面<sup>[26]</sup>。成熟 LC 上调 CCR7 的表达是其向淋巴组织迁移的关键。同时在眼表炎症反应的刺激下,血管内皮细胞和角膜 LC 大量表达 VEGF 受体 3 (vascular endothelial growth factor receptor-3, VEGFR-3),其配体 VEGF-c 和 VEGF-d 一方面可促进 LC 成熟化,另一方面可促进淋巴管内皮细胞生成,导致淋巴管长入角膜组织以利于 LC 归巢<sup>[27]</sup>。在以往干眼模型小鼠的研究中,观察到大量成熟 APC 聚集于颈部淋巴结<sup>[28]</sup>,意味着成熟 LC 在此将抗原-MHC 复合物呈递给初始 CD4+T 细胞,启动获得性免疫反应<sup>[5]</sup>。

成熟 LC 通过分泌  $\beta$  转化生长因子 1、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-23 等,与角结膜上皮细胞分泌的促炎因子共同促进初始 CD4+T 细胞分化定型为辅助性 T 细胞 (T helper cell, Th)1 及 Th17 细胞。Th1 和 Th17 为干眼病程中最主要的两种效应 T 细胞<sup>[18,29]</sup>。Th1 主要分泌干扰素  $\gamma$ ,通过促进 LC 成熟及 T 细胞增殖,以进一步放大干眼病程中的炎症反应效应<sup>[30]</sup>。Th17 为长效效应记忆细胞,可分泌 IL-6、IL-17 及 IL-23,在维持干眼的慢性炎症反应过程中发挥非常关键的作用<sup>[29,31]</sup>。IL-17 通过介导眼表上皮细胞分泌 MMP-3 及 MMP-9,使上皮细胞间紧密连接断裂,基底膜破坏,导致通透性增加<sup>[32]</sup>,角膜上皮屏障功能受损;同时活化巨噬细胞、中性粒细胞等炎症反应细胞,促进角膜淋巴管生成,造成更多炎症反应因子释放,作用于角膜、结膜、泪腺等组织,形成眼表慢性炎症反应的级联反应,即使在脱离干燥环境刺激后仍无法打破恶性循环,导致干眼炎症反应不断发展<sup>[21,28,30]</sup>。

#### 四、角膜 LC 与干眼类型及严重程度关系

眼表活体共聚焦显微镜(in vivo confocal microscopy, IVCM)相关研究结果已经证实,在不同亚型干眼患者的角膜中央均可发现 LC 密度增加。角膜 LC 平均数量干眼患者显著高于健康人,干燥综合征(Sjögren syndrome, SS)型干眼患者显著多于非干燥综合征(non-Sjögren syndrome, NSS)型干眼患者<sup>[25]</sup>。Kheirkhah 等<sup>[23]</sup>通过观察不同亚型干眼患者(水液缺乏型及蒸发过强型、SS 型及 NSS 型)角膜 LC 的相关变化,发现水液缺乏型相较于蒸发过强型,SS 型相较于 NSS 型而言,均具有 LC 细胞数量更多、体积更大、树突状结构更多的特点。通常 SS 型干眼的角结膜干燥症状较 NSS 型干眼更重。综合以上研究结果,说明 LC 密度与干眼严重程度之间具有正相关性,干眼患者眼表免疫状态活跃,且 SS 型重于 NSS 型。

角膜的神经组织担负着眼表营养代谢、支持保护等重要生理功能。程燕等<sup>[24]</sup>分别对轻、中、重度干眼患者角膜上皮神经进行定量分析,结果显示轻中度干眼患者上皮屏障功能受损,上皮神经纤维暴露,受到机械性及炎症反应因子损伤,导致在干眼早期即发生角膜神经分支异常增生、扭曲变形。重度干眼患者上皮神经纤维呈稀疏的节段状,密度显著下降,同时伴有大量成熟 LC 浸润。Shetty 等<sup>[35]</sup>对于干眼患者上皮神经纤维参数和 LC 数量进行相关性分析,发现 LC 数量越多,神经密度越低,异常分支越多。以上临床研究结果说明干眼早期尽管神经纤维密度代偿性增加,但并无正常功能,角膜泪液反射弧机制仍被抑制,致使反射性泪液分泌减少。随着干眼程度加重,角膜神经受损增加,眼表炎症反应增强。上皮神经大量丢失,导致神经基底细胞缺乏神经的营养支持,继而可进一步削弱上皮细胞的屏障功能<sup>[36]</sup>。随着干眼病程发展而逐渐聚集的 LC,一方面进一步扩大了炎症反应效应,另一方面同时刺激了残存神经,导致患者出现明显的不适或疼痛感<sup>[37]</sup>。研究结果显示,角膜共聚焦显微镜下 LC 密度与患者眼表疾病指数呈显著正相关,与疼痛及不适感的相关性更高<sup>[35,38]</sup>。

#### 五、干眼的抗炎治疗

目前对于干眼尚无有效的根治方法。除使用不同成分的人工泪液或使用泪道栓塞方法以降低泪液渗透压及改善泪膜稳定性等对症处理外,控制眼表炎症反应为治疗干眼的关键。糖皮质激素临床应用广泛,抗炎效果强劲,可诱导淋巴细胞凋亡,抑制促炎因子和趋化因子生成,降低黏附分子表达,故对阻止 LC 成熟化及提呈抗原也有一定作用,但长期使用可导致青光眼、感染、白内障等严重不良反应<sup>[39]</sup>。环孢素 A 在 2005 年被美国食品药品监督管理局批准用于干眼的抗炎治疗,主要作用机制为阻断 T 细胞的炎症反应因子释放以及减少眼表细胞凋亡,可作为糖皮质激素的替代药物,但其起效较为缓慢,眼表刺激症状较为明显,患者依从性差<sup>[40]</sup>。非甾体类抗炎药可通过非选择性抑制环氧化酶,阻断前列腺素等炎症反应介质的合成,以抑制白细胞聚集及激活,在抗炎药物中安全性较高,但长期使用有上皮损伤的

风险<sup>[41]</sup>。口服四环素及其衍生物可抗菌、改善睑板腺脂质分泌及抑制角膜上皮细胞分泌 IL-1 及 TNF- $\alpha$ ,对睑板腺功能障碍相关干眼疗效较好,但长期全身应用四环素不良反应较多,故无法作为干眼的常规治疗方法<sup>[40]</sup>。自体血清中包含丰富的生长因子、生物活性因子及维生素,可减少上皮细胞凋亡,促进其增殖修复<sup>[42]</sup>,但制备方法繁琐,保存困难,易感染,故临床无法推广使用。另有研究发现全身口服必需脂肪酸可抗炎、促进角膜神经修复、增加泪液分泌,能明显改善干眼的临床症状及体征,但目前各研究观察时间较短,口服剂量具有较大差异,安全性还有待进一步探讨<sup>[43]</sup>。

中重度干眼免疫治疗过程漫长,故在选择治疗策略时,除需考虑有效性外,安全性及患者的依从性也很重要。LC 作为干眼免疫反应的启动者,如果能阻止其成熟或迁移,从源头阻止炎症反应的发生和发展,其优势不言而喻,已有不少学者进行了相关研究。由 Dana 领导的研究通过使用相应拮抗剂竞争性阻断 IL-1 及 TNF- $\alpha$  受体,有效抑制了 LC 的迁移活动<sup>[21]</sup>。Kodati 等<sup>[28]</sup>对于干眼模型小鼠局部应用 CCR7 阻滞剂,使 APC 归巢受到抑制,进而阻止了干眼的进展。间充质干细胞可抑制 LC 成熟,促进 T 细胞向调节性 T 细胞分化,下调 Th1、Th17 反应及多种炎症反应细胞生成,具有强大的抗炎作用,但目前这方面的研究仍处于实验阶段,暂未应用于临床<sup>[44]</sup>。

#### 六、总结及展望

早在 2007 年,国际干眼组织就强调了泪液高渗透压及炎症反应为干眼病理过程中的核心机制<sup>[45]</sup>,因此了解干眼的病理机制、控制眼表炎症反应可谓是治疗干眼的关键。从相关研究结果可以看出,在干眼炎症反应过程中,角膜 LC 为启动、调节免疫应答的中心环节。作为眼表最主要的 APC 细胞,LC 迁移、成熟化并进行抗原呈递是导致干眼炎症反应发展及进一步恶性循环的关键,须给予高度重视。但是,目前尚有诸多问题仍未解决,如 LC 在角膜中的生理性特殊分布模式的意义,如何保持其未成熟状态的分子机制以及其进入颈部淋巴结之后的进一步归宿等。从这些问题出发,干眼的治疗研究可着眼于如何有效抑制 LC 成熟化及迁移,如何尽可能诱导其免疫吞噬耐受,降低其免疫激活的可能,打破干眼眼表炎症反应的恶性循环,使眼表微环境重新恢复正常。同时 IVCM 可直观形象观察角膜 LC 的动态变化,通过评测细胞密度及形态学的改变,可指导干眼的临床观察及疗效评估。

#### 参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Wei Y, Asbell PA. The core mechanism of dry eye disease is inflammation[J]. Eye Contact Lens, 2014, 40(4): 248-256. DOI: 10.1097/ICL.000000000000042.
- [3] Stern ME, Schaumburg CS, Pflugfelder SC. Dry eye as a mucosal autoimmune disease[J]. Int Rev Immunol, 2013, 32

- (1): 19-41. DOI: 10. 3109/08830185. 2012. 748052.
- [4] 卢建民, 马翔. 树突状细胞在角膜相关疾病中的作用[J]. 中华眼视光学与视觉科学杂志, 2013, 15(7): 445-448. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1674-845X. 2013. 07. 016.
- [5] 付燕, 高晓唯. 树突状细胞在角膜疾病中的研究现状[J]. 国际眼科杂志, 2012, 12(3): 447-450. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-5123. 2012. 03. 21.
- [6] Knickelbein JE, Buela KA, Hendricks RL. Antigen-presenting cells are stratified within normal human corneas and are rapidly mobilized during ex vivo viral infection [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(2): 1118-1123. DOI: 10. 1167/iovs. 13-13523.
- [7] Machetta F, Fea AM, Actis AG, et al. In vivo confocal microscopic evaluation of corneal langerhans cells in dry eye patients[J]. *Open Ophthalmol J*, 2014, 8: 51-59. DOI: 10. 2174/1874364101408010051.
- [8] Resch MD, Marsovszky L, Németh J, et al. Dry eye and corneal langerhans cells in systemic lupus erythematosus[J]. *J Ophthalmol*, 2015, 2015: 543835. DOI: 10. 1155/2015/543835.
- [9] Marsovszky L, Németh J, Resch MD, et al. Corneal Langerhans cell and dry eye examinations in ankylosing spondylitis[J]. *Innate Immun*, 2014, 20(5): 471-477. DOI: 10. 1177/1753425913498912.
- [10] Mayer WJ, Mackert MJ, Kranebitter N, et al. Distribution of antigen presenting cells in the human cornea: correlation of in vivo confocal microscopy and immunohistochemistry in different pathologic entities[J]. *Curr Eye Res*, 2012, 37(11): 1012-1018. DOI: 10. 3109/02713683. 2012. 696172.
- [11] Liu M, Gao H, Wang T, et al. An essential role for dendritic cells in vernal keratoconjunctivitis: analysis by laser scanning confocal microscopy[J]. *Clin Exp Allergy*, 2014, 44(3): 362-370. DOI: 10. 1111/cea. 12264.
- [12] Guzmán M, Keitelman I, Sabbione F, et al. Desiccating stress-induced disruption of ocular surface immune tolerance drives dry eye disease[J]. *Clin Exp Immunol*, 2016, 184(2): 248-256. DOI: 10. 1111/cei. 12759.
- [13] Baudouin C, Aragona P, Messmer EM, et al. Role of hyperosmolarity in the pathogenesis and management of dry eye disease: proceedings of the OCEAN group meeting[J]. *Ocul Surf*, 2013, 11(4): 246-258. DOI: 10. 1016/j. jtos. 2013. 07. 003.
- [14] 蔡丽萍, 张宏. 炎症免疫相关信号通路在干眼发病机制中的研究进展[J]. 国际眼科杂志, 2016, 16(6): 1084-1088. DOI: 10. 3980/j. issn. 1672-5123. 2016. 6. 20.
- [15] Zhang X, De Paiva CS, Su Z, et al. Topical interferon-gamma neutralization prevents conjunctival goblet cell loss in experimental murine dry eye[J]. *Exp Eye Res*, 2014, 118: 117-124. DOI: 10. 1016/j. exer. 2013. 11. 011.
- [16] 刘祖国, 刘靖, 杨文照. 加强干眼抗炎治疗的临床研究[J]. 中华实验眼科杂志, 2013, 31(5): 417-420. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2013. 05. 001.
- [17] 宿梦苍, 郝晓琳, 张仲臣. 干眼症眼表损害炎症机制[J]. 国际眼科杂志, 2015, (5): 821-824. DOI: 10. 3980/j. issn. 1672-5123. 2015. 5. 20.
- [18] Meadows JF, Dionne K, Nichols KK. Differential profiling of T-Cell cytokines as measured by protein microarray across dry eye subgroups[J]. *Cornea*, 2016, 35(3): 329-335. DOI: 10. 1097/ICO. 0000000000000721.
- [19] Kheirikhah A, Saboo US, Abud TB, et al. Reduced corneal endothelial cell density in patients with dry eye disease[J]. *Am J Ophthalmol*, 2015, 159(6): 1022-1026. DOI: 10. 1016/j. ajo. 2015. 03. 011.
- [20] Ward BR, Jester JV, Nishibu A, et al. Local thermal injury elicits immediate dynamic behavioural responses by corneal Langerhans cells[J]. *Immunology*, 2007, 120(4): 556-572. DOI: 10. 1111/j. 1365-2567. 2006. 02533. x.
- [21] Lee HS, Hattori T, Park EY, et al. Expression of toll-like receptor 4 contributes to corneal inflammation in experimental dry eye disease[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53(9): 5632-5640. DOI: 10. 1167/iovs. 12-9547.
- [22] Hamrah P, Huq SO, Liu Y, et al. Corneal immunity is mediated by heterogeneous population of antigen-presenting cells[J]. *J Leukoc Biol*, 2003, 74(2): 172-178.
- [23] Lee EJ, Rosenbaum JT, Planck SR. Epifluorescence intravital microscopy of murine corneal dendritic cells[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(4): 2101-2108. DOI: 10. 1167/iovs. 08-2213.
- [24] Forrester JV, Xu H, Kuffová L, et al. Dendritic cell physiology and function in the eye[J]. *Immunol Rev*, 2010, 234(1): 282-304. DOI: 10. 1111/j. 0105-2896. 2009. 00873. x.
- [25] Machetta F, Fea AM, Actis AG, et al. In vivo confocal microscopic evaluation of corneal langerhans cells in dry eye patients[J]. *Open Ophthalmol J*, 2014, 8: 51-59. DOI: 10. 2174/1874364101408010051.
- [26] Hattori T, Takahashi H, Dana R. Novel insights into the immunoregulatory function and localization of dendritic cells [J]. *Cornea*, 2016, 35 Suppl 1: S49-49S54. DOI: 10. 1097/ICO. 0000000000001005.
- [27] Hajrasouliha AR, Funaki T, Sadrai Z, et al. Vascular endothelial growth factor-C promotes alloimmunity by amplifying antigen-presenting cell maturation and lymphangiogenesis[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53(3): 1244-1250. DOI: 10. 1167/iovs. 11-8668.
- [28] Kodati S, Chauhan SK, Chen Y, et al. CCR7 is critical for the induction and maintenance of Th17 immunity in dry eye disease[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(9): 5871-5877. DOI: 10. 1167/iovs. 14-14481.
- [29] Chen Y, Chauhan SK, Lee HS, et al. Chronic dry eye disease is principally mediated by effector memory Th17 cells[J]. *Mucosal Immunol*, 2014, 7(1): 38-45. DOI: 10. 1038/mi. 2013. 20.
- [30] Pflugfelder SC, Corrales RM, de Paiva CS. T helper cytokines in dry eye disease[J]. *Exp Eye Res*, 2013, 117: 118-125. DOI: 10. 1016/j. exer. 2013. 08. 013.
- [31] Xiao B, Wang Y, Reinach PS, et al. Dynamic ocular surface and lacrimal gland changes induced in experimental murine dry eye[J]. *PLoS One*, 2015, 10(1): e0115333. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0115333.
- [32] Zhang X, Schaumburg CS, Coursey TG, et al. CD8<sup>+</sup> 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.
- [33] Kheirikhah A, Rahimi DR, Cruzat A, et al. Corneal epithelial immune dendritic cell alterations in subtypes of dry eye disease: a pilot in vivo confocal microscopic study[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(12): 7179-7185. DOI: 10. 1167/iovs. 15-17433.
- [34] 程燕, 吴洁, 朱海峰, 等. 计算机辅助绘图软件 AutoCAD 对不同程度干眼角膜上皮下神经的定量分析研究[J]. 中华眼科杂志, 2016, 52(3): 186-191. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0412-4081. 2016. 03. 008.

- [35] Shetty R, Sethu S, Deshmukh R, et al. Corneal dendritic cell density is associated with subbasal nerve plexus features, ocular surface disease index, and serum vitamin D in evaporative dry eye disease[J]. Biomed Res Int, 2016, 2016: 4369750. DOI: 10. 1155/2016/4369750.
- [36] Shetty R, Deshpande K, Deshmukh R, et al. Bowman break and subbasal nerve plexus changes in a patient with dry eye presenting with chronic ocular pain and vitamin D deficiency [J]. Cornea, 2016, 35(5): 688-691. DOI: 10. 1097/ICO. 0000000000000785.
- [37] Rosenthal P, Borsook D. Ocular neuropathic pain[J]. Br J Ophthalmol, 2016, 100(1): 128-134. DOI: 10. 1136/ bjoophthalmol-2014-306280.
- [38] Villani E, Garoli E, Termine V, et al. Corneal confocal microscopy in dry eye treated with corticosteroids[J/OL]. Optom Vis Sci, 2015, 92(9): e290-295. DOI: 10. 1097/OPX. 0000000000000600.
- [39] 张明昌, 边芳. 重视干眼的炎症反应研究及防治[J]. 中华眼科杂志, 2013, 49(1): 6-7. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0412-4081. 2013. 01. 003.
- [40] Yagci A, Gurdal C. The role and treatment of inflammation in dry eye disease[J]. Int Ophthalmol, 2014, 34(6): 1291-1301. DOI: 10. 1007/s10792-014-9969-x.
- [41] Lee JS, Kim YH, Park YM. The Toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory eye drops against human corneal epithelial cells in vitro[J]. J Korean Med Sci, 2015, 30(12): 1856-1864. DOI: 10. 3346/jkms. 2015. 30. 12. 1856.
- [42] Mahelkova G, Jirsova K, Seidler SP, et al. Using corneal confocal microscopy to track changes in the corneal layers of dry eye patients after autologous serum treatment[J]. Clin Exp Optom, 2017, 100(3): 243-249. DOI: 10. 1111/cxo. 12455.
- [43] 刘洋, 梁庆丰. 必需脂肪酸在干眼治疗中的作用及其机制研究进展[J]. 中华眼科杂志, 2017, 53(3): 225-229. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0412-4081. 2017. 03. 019.
- [44] 张琛, 路晓晓, 粘红, 等. 间充质干细胞治疗干眼的研究进展[J]. 眼科新进展, 2017, 37(3): 289-292. DOI: 10. 13389/j. cnki. rao. 2017. 0073.
- [45] The definition and classification of dry eye disease: report of the definition and classification subcommittee of the international dry eye workshop (2007)[J]. Ocul Surf, 2007, 5 (2): 75-92.

(收稿日期: 2017-05-22)

(本文编辑: 黄翊彬)

## ·时讯·

**2017 齐鲁杯有奖征文活动**

近年来眼科临床医学发展迅猛。在中华医学会眼科学分会各专业学组的努力下,新的诊疗共识在疾病的认知、规范治疗及临床系统用药方面,均发挥了重要的指导作用。为倡导广大眼科医师重视临床诊疗规范,推进眼科疾病的防治工作,中华医学会中华眼科杂志与齐鲁制药有限公司共同举办“2017 齐鲁杯有奖征文”活动。

妥布霉素+地塞米松为眼科经典复方制剂,适用于对肾上腺皮质激素敏感的眼部疾患及外眼部细菌感染。临床广泛用于眼表感染和炎性反应性疾病的治疗和预防,同时也适用于慢性前葡萄膜炎,化学性、放射性、灼伤性及异物穿透性角膜损伤及白内障等眼科手术后的炎性反应。

玻璃酸钠、右旋糖酐 70 为润滑类人工泪液。其中玻璃酸钠能促进角膜上皮细胞的连接和伸展,促进角膜创伤治愈,同时具有优越的保水性能,适用于内因外因疾患导致的角结膜上皮损伤。右旋糖酐 70 可使角膜上皮修复,保持角膜正常通透性,减轻干燥引起的眼部灼热、刺激感等不适症状。

征文内容:药物治疗各种角膜疾病及角膜损伤修复的临床疗效观察和临床应用经验,结合临床、规范治疗、跟踪进展。征文要求:(1)内容以临床研究为主,数据真实可靠;(2)撰写格式参照《中华眼科杂志》约稿要求(论著格式);(3)征文应为未在国内外公开发表的论文。截稿日期:2018 年 4 月 30 日。征文请发送至《中华眼科杂志》远程稿件管理系统(网址 <http://zhykzz.yiigle.com/>),点击“在线投稿”,学科方向选择为“齐鲁征文”,具体要求见系统内说明。

活动将邀请国内知名专家以公平、公正为原则,以学术水平为主导对论文进行评选,评选结果将在《中华眼科杂志》及全国性眼科学术会议上公布。奖励方法:一等奖 2 篇,二等奖 5 篇,三等奖 5 篇。所有获奖征文的第一作者将获得 2017 齐鲁杯有奖征文获奖证书。获奖征文将择优在《中华眼科杂志》发表。

联系人:李斌;联系电话:010-85158241;Email:libin@cma.org.cn。

本刊编辑部