

白介素-17介导炎症反应与干眼症

徐春晴¹, 夏泽梅^{2*}, 刘晓嵘¹, 李洪琼¹

¹云南中医药大学第一临床学院, 云南 昆明

²云南中医药大学第一附属医院眼科, 云南 昆明

收稿日期: 2024年11月27日; 录用日期: 2024年12月21日; 发布日期: 2024年12月31日

摘要

干眼症(Dry Eye Disease, DED)以双眼干涩不适、异物感、瘙痒、畏光为主要症状, 干眼症的发病机制复杂, 与泪膜稳定性破坏、免疫炎症反应、角膜周围神经损伤等有关。根据最新的研究, 白细胞介素-17(interleukin-17, IL-17)在干眼症患者泪液中呈高表达状态, 它是白细胞介素家族的成员之一, 主要由CD4⁺T淋巴细胞的分泌, 能够有效地聚合中性粒细胞, 同时能够促进IL-17调节前炎症因子、趋化因子等多种细胞因子的释放, 是干眼症发病机制中的重要环节。通过对DED的深入探索, 我们能够更好地了解IL-17在干眼症的发病机制, 并利用这些信息来早期诊断和干预DED。使我们更好地应对DED带来的挑战, 并为患者提供更好的治疗方案。

关键词

白细胞介素-17, 干眼症, 细胞因子

Interleukin-17 Mediates Inflammatory Reactions and Dry Eye Disease

Chunqing Xu¹, Zemei Xia^{2*}, Xiaorong Liu¹, Hongqiong Li¹

¹The First Clinical College of Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming Yunnan

²Ophthalmology Department, The First Affiliated Hospital of Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming Yunnan

Received: Nov. 27th, 2024; accepted: Dec. 21st, 2024; published: Dec. 31st, 2024

Abstract

Characterized by dryness, discomfort in both eyes, a foreign body sensation, itching, and photophobia, Dry Eye Disease (DED) is a complex pathogenesis that is linked to the disruption of tear film

*通讯作者。

文章引用: 徐春晴, 夏泽梅, 刘晓嵘, 李洪琼. 白介素-17 介导炎症反应与干眼症[J]. 临床个性化医学, 2024, 3(4): 2332-2336. DOI: 10.12677/jcpm.2024.34333

stability, immune inflammatory responses, and damage to the nerves surrounding the cornea. Research has shown that interleukin-17 (IL-17) plays an important role in dry eye disease. As one of the members of the interleukin family, IL-17 is mainly secreted by CD4⁺ T lymphocytes. It has the unique function of strongly recruiting neutrophils and promoting the release of various cytokines such as pre-inflammatory factors and chemokines regulated by IL-17, playing a crucial role in the pathogenesis of dry eye. Through in-depth exploration of DED, we can better understand the role of IL-17 in the pathogenesis of dry eye disease. By leveraging this information, we can achieve early diagnosis and intervention for DED. This enables us to better address the challenges posed by DED and provide patients with improved treatment plans.

Keywords

Interleukin-17, Dry Eye Disease, Cytokines

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 概述

干眼症是一种常见的眼表疾病，近年来发病率逐渐上升且呈年轻化趋势，造成患者出现双眼干涩、异物感、瘙痒、畏光等不适，对患者的日常生活造成影响，并且逐渐造成眼表组织的病理改变。

干眼症的特征是炎症细胞因子的表达增加，如白细胞介素-17 (IL-17)、基质金属蛋白酶 3 (MMP3)、基质金属蛋白酶 9 (MMP9)和干扰素- γ (IFN- γ)等炎症因子，加剧眼表炎症反应，破坏泪膜稳定性而诱发 DED。近年来，相关文献报道，IL-17 在 DED 病程中的作用尤为突出，Th17 细胞因子 IL-17 具有强大的招募中性粒细胞的功能，并能促进多种细胞炎症因子的释放，可以破坏组织细胞上皮屏障，还能够诱导上皮、间质和免疫细胞分泌促炎细胞因子，导致炎症细胞因子和趋化因子水平增加[1]。因此，本文结合相关研究和最新报道，理解 IL-17 影响 DED 的发生和发展的过程，明确 IL-17 介导 DED 的相关分子机制和作用，有助于早期预防和治疗 DED。

2. 干眼症的发病机制

危险因素包括：(1) 生活习惯：频繁使用电子设备、主动或被动吸烟、服用多种维生素、配戴隐形眼镜、高脂饮食、饮酒、不合理的睡眠时间均与干眼的患病风险增加有关，而服用咖啡因、运动可以使干眼患病风险降低。

(2) 药物：使用含有苯扎氯铵的抗青光眼药物、抗组胺药、抗抑郁药、抗焦虑药、利尿剂、抗胆碱能药、全身性维甲酸(如异维 A 酸)、注射肉毒杆菌毒素、睡眠障碍患者使用镇静催眠药以及口服皮质类固醇等均可增加干眼患病风险或加重干眼症状，而血管紧张素转换酶抑制剂与干眼患病风险降低有关。

(3) 疾病相关因素：病原体如单纯疱疹病毒(HSV)或带状疱疹病毒(VZV)、人类 T 细胞淋巴细胞病毒 I 型、人类免疫缺陷病毒(HIV)、EB 病毒，皮肤病如红斑痤疮、玫瑰痤疮，全身性炎症性疾病如淋巴瘤、肉样瘤病、血色素沉着病、淀粉样变性、移植物抗宿主病、干燥综合征、自身免疫性甲状腺疾病、类风湿性关节炎以及各种刺激泪液分泌的传出胆碱能神经的全身性疾病或药物，代谢性疾病如糖尿病等都可能增加干眼患病率。

(4) 眼睑及眼表疾病：眼睑位置异常、眼睑外翻、甲状腺相关性眼病以及影响眨眼的神经肌肉疾病(如

帕金森病、贝尔麻痹)均可继发暴露性角膜炎引起干眼。上睑下垂时导致泪液分泌增多影响泪膜的稳定性。翼状胬肉、睑缘炎等角结膜疾病会阻碍泪液的生成。此外,一些医疗操作,例如角膜移植、白内障治疗、破坏三叉神经传入感觉神经的手术(如准分子激光原位角膜磨镶术和小切口角膜基质透镜取出术),可使角膜感觉减弱,导致瞬目减少,泪液蒸发过多,影响泪膜稳定性[2]。白内障术后结膜囊应用黏弹剂可以有效减轻患者术后早期干眼症状和体征[3]。

(5) 营养素相关因素:必需脂肪酸缺乏和维生素 A 缺乏可引起干眼。必需脂肪酸具有全身抗炎作用,对干眼的治疗具有一定效果。维生素 A 缺乏导致夜盲症的发生,晚期可发生干眼。

(6) 环境相关因素,例如:风力或气流的增强、湿度的降低、温度的升高、空调或暖气的使用、紫外线的照射以及高原的缺氧等。尽管外界刺激物和过敏原虽然并不是导致干眼的主要原因,但它们仍有可能会加剧这种患者的干眼症。

(7) 衰老、雄激素减少、焦虑和抑郁:随着年龄的增长,细胞的衰老可使泪液分泌减少。干眼患者发生精神障碍的风险增加,精神障碍患者对干眼的感受更为敏感而自觉干眼症状加重,或是对干眼极不敏感而表现为症状重、体征轻的特点[4]。雄激素的缺乏会导致睑板腺功能障碍及泪腺的损伤,结膜由上皮细胞和杯状细胞组成。多项证据表明球结膜和睑结膜中均表达性激素受体,结膜是性激素的靶器官。结膜上皮细胞表达跨膜性黏蛋白 MUC1,杯状细胞产生、储存和释放分泌性黏蛋白如 MUC1、MUC4、MUC5AC、MUC16,黏蛋白的表达可能受循环或局部性激素的严格调控,雄激素减少可引起跨膜黏蛋白 MUC1 和胶体黏蛋白 MUC5AC 表达降低,导致泪膜稳定性下降[5]。

干眼症发病与性别、年龄、生活环境、眼表疾病、自身免疫性疾病、感染、用眼习惯等相关。泪液的高渗性以及由此产生的泪膜不稳定性,促使免疫细胞释放出大量的炎性因子,这些因子可以激活相关的传导信号通路,从而引发眼表炎症,形成一个持续的恶性循环,从而导致眼表的长期反复的炎症反应[6]。

3. 炎症因子

泪液高渗性和由此产生的泪膜不稳定性使免疫细胞分泌大量炎性细胞因子,例如 IL-1、IL-6、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α),以及趋化因子,这些因素有利于 MMP-9 的形成,并且提升了辅助 t 细胞的活力,从而释放出 IL-17、IL-6 等炎症因子。同时泪液缺乏以及角膜层发生机械性的磨损,也会加重眼表炎症反应[7],诱导结膜上皮细胞和淋巴细胞产生和分泌各种细胞因子(IL-1、TNF- α 、IL-6、IL-8 等)进入泪液,IL-6 与其受体结合后通过激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)通路,增加 TNF- α 、IL-1 等的表达。随着 TNF- α 、IL-1 的表达的不断增加,它们会被膜受体所吸收,并且激活(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)的信号,这会刺激一系列炎性细胞因子的表达,包括 IL-2、IL-6、IL-8 等,这些炎症因子会对上皮细胞造成进一步的破坏,同时也会降低粘蛋白的分泌,最终引发干眼症症状的加重。IL-17 是包括干眼在内的多种自身免疫性疾病的诱发因素之一。IL-17 可通过破坏角膜上皮细胞屏障和诱导其他促炎因子释放,促进干眼的发病。临床研究发现,通过测量轻中重度干眼患者血清 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 表达水平发现,血清 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平在干眼症患者中过表达,其过表达与干眼症患者病情程度有关[8]。Roda 等[9]的研究都指出,干眼患者泪液中 IL-17 的浓度明显高于非干眼症患者。

4. IL-17 细胞因子

Th17 细胞因子 IL-17 具有强大的招募中性粒细胞的功能,并能促进多种细胞炎性因子的释放,可以破坏组织细胞上皮屏障,还能够诱导上皮、间质和免疫细胞分泌促炎细胞因子,导致炎性细胞因子和趋化因子水平增加。IL-17 家族包含 6 个成员的配体(IL-17A~IL-17F)和 5 个受体(IL-17RA~IL-17RD 和 SEF)。

人 IL-17 是一种染色体定位于 2q31 上的分子量约为 15~22 kD 的同源双聚体, 其本质是一种含有 155 个氨基酸的糖蛋白。人 IL-17 受体在人体内较其他已分离出来的受体家族分布广泛。由 IL-17RA 和 IL-17RC 构成的复合物, 具有共同的受体功能, 可以有效地激活 IL-17A 和 IL-17F。而其他 4 个家族成员各有其特异性受体。Th17 细胞、NKT 细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞、单核细胞等都能分泌产生 IL-17。其中 CD4⁺ Th17 细胞是分泌 IL-17 的主要细胞类型。根据最新的研究, IL-17 不仅可以影响多种自然自身免疫性疾病(如感染、癌细胞、溃疡性结肠炎和类风湿关节炎)的发展, 还是一种重要的促炎症因子, 能够有效地激活 T 淋巴细胞, 在病变组织发挥其强大的募集中性粒细胞的能力, 提高 T 淋巴细胞对抗原的应答能力, 并且可以促进 IL-1、IL-6 和 TNF- α 等炎症因子释放, 破坏机体内环境的稳定, 诱导产生一系列炎症反应, 对机体产生负面的影响, 使得身体的免疫系统受到破坏, 进一步对相应靶器官和组织造成伤害[10]。

5. IL-17 与干眼症的机制

泪液高渗性和泪膜不稳定性都会促进大量 IL-17 分泌, Tan 等[11]、Liu 等[12]、Roda 等[9]的研究都指出, 干眼患者泪液中 IL-17 的浓度明显高于非干眼症患者。近年来, 致病效应辅助性 T 细胞 17 (Th17) 在干眼发病过程中的关键作用备受关注。Th17 细胞通过产生 IL-17 来拮抗调节性 T 细胞(Treg), 导致 Th17 细胞进一步扩增以及相关炎症因子的过度表达; Chauhan 等[13]研究小鼠干眼模型与 IL-17 的关系, 研究结果表明存在干眼症的小鼠比对照组 Th17 细胞数目明显增加, 使用 IL-17 抗体治疗, 可抑制 Th17 细胞, 缓解干眼。

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)会破坏角膜上皮屏障功能, 诱发干眼[14], DePaiva 等[15]的报告指出 IL-17 可以上调 MMPs 的表达, 并且对已成功建立的小鼠干眼模型进行 IL-17 中和后, MMP-3、MMP-9 的基因表达水平显著下降, 角膜上皮的 MMP-9 免疫反应性和酶分解活性也随之降低, 表明了 IL-17 是引起角膜上皮损伤的因素之一。Coyal [16]证明了新生的角膜淋巴管能促进分化成熟的 Th17 细胞从淋巴结迁移至眼表, 诱导角膜和结膜上皮细胞表达 IL-17、IL-22 等炎症因子, 诱导和维持免疫应答。Chauhan 等[17]指出, IL-17 又可以进一步诱导内皮细胞产生血管内皮生长因子-1, 刺激正常无血管的角膜生成淋巴管。IL-17 可能在干眼的体液免疫反应中起关键作用, Subbarayal 等[18]证明 IL-17 可以促进干眼小鼠的 B 细胞增殖、分化成熟的浆细胞, 并产生抗体, 进而促进眼表炎症。由此可见 IL-17 通过多种途径促进干眼的发病。

综上所述, Th17 细胞的存在对于解释干眼的发生有着重要的作用, 它能够诱导 IL-17 的高表达, 从而激活相关信号通路, 从而改变眼表的免疫系统, 最终导致炎症的产生。干眼作为病程长且发病率高的慢性疾病, 目前已有多种参与干眼发病机制的各种炎症细胞、炎症介质的相关研究, 随着研究的深入亦有各种新型抗炎药物用于临床治疗干眼症。但是对于各种炎症细胞迁移至眼表的生理病理机制、炎症因子参与的各个信号通路之间的联系及相互影响因素等问题都仍需要进一步的研究探索, 为干眼症患者改善干涩异物等不适症状, 提高生活质量提供更加安全、有效的治疗方法。

参考文献

- [1] Chen, Y. and Dana, R. (2021) Autoimmunity in Dry Eye Disease—An Updated Review of Evidence on Effector and Memory Th17 Cells in Disease Pathogenicity. *Autoimmunity Reviews*, 20, Article ID: 102933. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102933>
- [2] 刘方. FS-LASIK 和 SMILE 屈光手术对眼表的影响[D]: [硕士学位论文]. 郑州: 郑州大学, 2020. <https://link.cnki.net/doi/10.27466/d.cnki.gzzdu.2020.003713doi:10.27466/d.cnki.gzzdu.2020.003713>
- [3] 杨斐, 李孝纯, 于洋, 李明武. 白内障手术结膜囊应用黏弹剂对患者术后早期干眼的预防效果[J]. 眼科新进展, 2022, 42(1): 58-61.
- [4] 邵毅, 陈程, 魏红. 美国眼科学会干眼临床实践指南解读(2023) [J]. 眼科新进展, 2024, 44(9): 673-678.

-
- [5] 李伟娜. 雄激素剥夺对睑板腺功能的影响及相关机制[D]: [硕士学位论文]. 厦门: 厦门大学, 2020. <https://link.cnki.net/doi/10.27424/d.cnki.gxmdu.2020.000350doi:10.27424/d.cnki.gxmdu.2020.000350>
- [6] 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.
- [7] 张舒, 王贺, 牟宁, 等. 原发性干燥综合征干眼患者临床指标与泪液中 IL-1 β 、IL-6、MMP-9 的相关性研究[J]. 医学研究杂志, 2021, 50(10): 88-92.
- [8] 徐红兰. 干眼症患者血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平表达及临床意义[J]. 医学理论与实践, 2024, 37(20): 3540-3543.
- [9] Roda, M., Corazza, I., Bacchi Reggiani, M.L., Pellegrini, M., Taroni, L., Giannaccare, G., *et al.* (2020) Dry Eye Disease and Tear Cytokine Levels—A Meta-Analysis. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 3111. <https://doi.org/10.3390/ijms21093111>
- [10] 梅欢, 金龙山, 金花, 等. IL-17 在干眼发病中的作用及相关机制的研究进展[J]. 中国社区医师, 2017, 33(28): 7-8, 11.
- [11] Tan, X., Sun, S., Liu, Y., Zhu, T., Wang, K., Ren, T., *et al.* (2014) Analysis of Th17-Associated Cytokines in Tears of Patients with Dry Eye Syndrome. *Eye*, **28**, 608-613. <https://doi.org/10.1038/eye.2014.38>
- [12] Liu, R., Gao, C., Chen, H., Li, Y., Jin, Y. and Qi, H. (2017) Analysis of Th17-Associated Cytokines and Clinical Correlations in Patients with Dry Eye Disease. *PLOS ONE*, **12**, e0173301. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173301>
- [13] Chauhan, S.K., El Annan, J., Ecoiffier, T., Goyal, S., Zhang, Q., Saban, D.R., *et al.* (2009) Autoimmunity in Dry Eye Is Due to Resistance of Th17 to Treg Suppression. *The Journal of Immunology*, **182**, 1247-1252. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.182.3.1247>
- [14] Pflugfelder, S.C., Jones, D., Ji, Z., Afonso, A. and Monroy, D. (1999) Altered Cytokine Balance in the Tear Fluid and Conjunctiva of Patients with Sjögren's Syndrome Keratoconjunctivitis Sicca. *Current Eye Research*, **19**, 201-211. <https://doi.org/10.1076/ceyr.19.3.201.5309>
- [15] De Paiva, C.S., Chotikavanich, S., Pangelinan, S.B., Pitcher, J.D., Fang, B., Zheng, X., *et al.* (2009) IL-17 Disrupts Corneal Barrier Following Desiccating Stress. *Mucosal Immunology*, **2**, 243-253. <https://doi.org/10.1038/mi.2009.5>
- [16] Goyal, S. (2010) Evidence of Corneal Lymphangiogenesis in Dry Eye Disease. *Archives of Ophthalmology*, **128**, 819-824. <https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2010.124>
- [17] Chauhan, S.K., Jin, Y., Goyal, S., Lee, H.S., Fuchsluger, T.A., Lee, H.K., *et al.* (2011) A Novel Pro-Lymphangiogenic Function for Th17/IL-17. *Blood*, **118**, 4630-4634. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-01-332049>
- [18] Subbarayal, B., Chauhan, S.K., Di Zazzo, A. and Dana, R. (2016) IL-17 Augments B Cell Activation in Ocular Surface Autoimmunity. *The Journal of Immunology*, **197**, 3464-3470. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1502641>