

DNA activates the NLRP3 inflammasome during apoptosis. *Immunity*, 2012, 36(3): 401-414.

[36] Jung T, Bader N, Grune T. Lipofuscin: formation, distribution, and metabolic consequences. *Ann N Y Acad Sci*, 2007, 1119: 97-111.

[37] Bergmann M, Schutt F, Holz FG, et al. Inhibition of the ATP-driven proton pump in RPE lysosomes by the major lipofuscin fluorophore A2-E may contribute to the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Faseb J*, 2004, 18(3): 562-564.

[38] Pilat A, Herrnreiter AM, Skumatz CM, et al. Oxidative stress increases HO-1 expression in ARPE-19 cells, but melanosomes suppress the increase when light is the stressor. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(1): 47-56.

[39] Sarangarajan R, Apte SP. Melanization and phagocytosis: implications for age related macular degeneration. *Mol Vis*, 2005, 11: 482-490.

[40] Gouras P, Brown K, Ivert L, et al. A novel melano-lysosome in the retinal epithelium of rhesus monkeys. *Exp Eye Res*, 2011, 93(6): 937-946.

(收稿日期:2015-09-11)

· 综述 ·

Th 细胞及其相关因子参与干眼发病机制的研究进展

常昆 郑晓汾

【摘要】 干眼是眼表免疫稳态失衡所致的炎症性疾病。由泪膜、角结膜上皮、睑板腺、泪腺以及联络它们的神经通路共同组成的泪腺功能单位(lacrimal functional unit,LFU)是维持眼表生理稳态的完整系统,任何影响这一系统的因素都可以干扰眼表免疫平衡机制引发炎症反应,并最终导致干眼的发生。研究发现,Th 细胞及其相关因子在干眼炎症过程中发挥了重要作用,影响 Th 细胞分化或 Th 细胞相关因子的异常表达可以控制眼表炎症反应,有助于恢复眼表免疫稳态,有效抑制干眼病理改变和缓解临床症状。(国际眼科纵览, 2016, 40: 18-22)

【关键词】 干眼症/发病机制;炎症;Th 细胞;细胞因子

基金项目: 国家自然科学基金(81070712)

T helper cell and Th-correlation cytokines in the pathogenesis of dry eye CHANG Kun, ZHENG Xiao-fen. Shanxi Eye Hospital, Shanxi Medical University, Taiyuan 030002, China

Corresponding author:ZHENG Xiao-fen, Email: zxffd@163.com

【Abstract】 Dry eye is a multiple factor disease characterized by chronic and persistent inflammation on the ocular surface, which is due to the disruption of normal immunoregulatory mechanism of the lacrimal functional unit (LFU), which composed of tear film, corneal and conjunctival epithelium, meibomian gland, lacrimal gland and their related nerve tract. Studies show that T helper cells (Th cells) subsets-derived pro-inflammatory cytokines and chemokines play crucial role in the ocular surface inflammation. Anti-inflammatory treatments aim at reconstructing the ocular immunohomeostasis by inhibiting inflammatory cytokines in both clinical trials and animal models are effective in treating dry eye. (*Int Rev Ophthalmol*, 2016, 40: 18-22)

【Key words】 dry eye/pathogenesis; inflammation; Th cell; cytokine

Fund program: National Natural Science Foundation of China(81070712)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-5803.2016.01.004

作者单位:030002 山西省太原市,山西医科大学附属眼科医院
山西省眼科医院(常昆系在读硕士研究生)

通信作者:郑晓汾,Email:zxffd@163.com

干眼是多因素所致的以炎症为主要特征的眼表疾病。干眼患病人群庞大,已成为眼科就诊最主要的病因之一^[1],而且随着生活方式现代化所致的用

眼环境及用眼方式的改变,其发病率仍在上升。干眼可造成结膜充血、眼睛干涩、视物模糊等不适症状,降低视觉质量,严重者甚至导致失明。阐明干眼的发病机制已成为近年来眼科研究热点之一。日益增多的动物实验及临床研究发现,干眼患者眼表的免疫调节机制紊乱^[2-3],眼表上皮自身反应性 T 细胞浸润及前炎性因子的高表达所致的炎症反应是导致干眼发病及病情进展的关键因素^[4],以 Th 细胞及其效应因子为靶点的抗炎治疗能够有效治疗干眼^[5]。本文就 Th 细胞及其相关因子参与干眼发病机制的研究进展作一综述。

一、Th 细胞与干眼

Th 细胞,即 CD4⁺T 细胞,在机体的免疫保护中发挥着重要作用。初始 Th 细胞在进一步发育过程中,受微环境中不同信号因子刺激可以分化为 Th1、Th2、Th17、Tfh、Treg 等 Th 细胞亚群^[4]。临床研究发现,干眼患者角膜上皮屏障的破坏伴随着结膜 CD4⁺T 细胞浸润的增加^[6]。de Paiva 等^[7]的研究显示干眼小鼠杯状细胞富集区同时存在 Th1 及 Th17 细胞参与的免疫反应,同时伴随干扰素(interferon, IFN)- γ 、白介素(interleukin, IL)-17 高表达,这些改变所致的炎症反应进一步减少泪液分泌及杯状细胞密度,加重干眼病情。Tfh 细胞的标志性细胞因子 IL-21 通过增强 B 细胞对泪腺的浸润破坏而参与干燥综合征(Sjogren's syndrome, SS)所致干眼的病理过程^[8],而 Treg 细胞则可以通过抑制 Th17 细胞的免疫应答发挥抗干眼作用。干眼眼表上皮高表达 CCL-3、CCL-5、CCL-20 等 Th 细胞趋化因子,可诱导 Th 细胞向眼表迁移,这可能是病理性 CD4⁺T 细胞达到并浸润眼表的途径之一。

二、Th1 细胞及其相关因子

Th1 细胞是由初始 CD4⁺T 细胞在 IL-12 及 IFN- γ 的调控下分化而来,主要通过活化巨噬细胞而在抗胞内病原体感染中起重要作用。病理作用下可介导类风湿关节炎、多发性硬化症等自身免疫性疾病。

IFN- γ 是 Th1 细胞的特征性细胞因子。在干眼及 SS 患者的泪液、结膜^[9]、泪腺^[10]、唾液腺^[11]中均发现 IFN- γ 及其 mRNA 的表达增高,暴露于 IFN- γ 培养的腺泡上皮,紧密连接蛋白的降解及上皮凋亡均高于对照组。Albertsmeyer 等^[12]也发现,IFN- γ 可以明显减少组织上皮的黏蛋白表达。给予干眼小鼠结膜下注射抗 IFN- γ 抗体,可以减轻干燥条件下诱

导的干眼小鼠的角膜荧光素钠染色,明显减少角膜上皮凋亡^[5],同时还能够抑制干眼中另一重要致炎细胞——Th17 细胞的免疫应答^[13],提示 IFN- γ 可能成为未来干眼治疗的靶点。

三、Th2 细胞及其相关因子

Th2 细胞是由初始 CD4⁺T 细胞在 IL-4 的诱导下分化而成,主要通过分泌多种细胞因子介导体液免疫和部分超敏反应。Th2 细胞的主要细胞因子包括 IL-4、IL-10、IL-13 等,其中 IL-4 和 IL-13 共用 JAK/STAT6 信号转导通路发挥相似的生物学效应。

(一)IL-4

IL-4 是 Th2 细胞的促分化因子,同时也是其特征性效应因子,可以增强 Th2 细胞的免疫应答,为 B 细胞的激活、增生、分化提供关键的刺激信号。研究发现,IL-4 可以促进系统性红斑狼疮模型小鼠产生自身抗体,加重疾病进展,敲除 IL-4 或 STAT6 基因的 NOD. B10-H2(b)小鼠和 NOD/Lj 小鼠不能产生 IgG1 型抗体,该抗体是导致外分泌腺破坏而产生干燥症状的关键自身抗体^[14]。在部分 SS 患者的唾液腺(尤其是有较多 B 细胞浸润的唾液腺)中检测到 IL-4,敲除 NOD SS 模型小鼠的 IL-4 基因可减少唾液腺及泪腺的 B 细胞浸润,从而保护外分泌腺的分泌功能^[15]。IL-4 可能是通过促进产生针对外分泌腺的自身抗体而参与干眼的发病。

(二)IL-13

IL-13 是 Th2 细胞的另一个特征性细胞因子,具有与 IL-4 相似的辅助免疫应答的作用,但 IL-13 是干眼的保护因子。杯状细胞减少是干眼眼表损害的证据之一,眼表 NK 细胞(可以产生 IL-13)分化缺陷或者 STAT6 缺乏的小鼠结膜杯状细胞数目较正常小鼠明显减少^[16]。Corrales 等^[17]发现 Th1 细胞分化倾向的 C57BL/6 小鼠在干燥应力诱导下第 5 天和第 10 天泪液中 IL-13 的表达量较对照组明显下降,而给予干燥环境诱导干眼小鼠结膜下注射 IL-13 可以阻止杯状细胞减少,说明 IL-13 可以调节眼表杯状细胞密度。动物实验发现,上皮特异性 ETs 转录因子(SAM-pointed domain epithelium-specific transcription factor, SPDEF)在呼吸道、消化道上皮杯状细胞分化中发挥着重要作用,而 SPDEF^{-/-}小鼠的结膜上皮不能产生杯状细胞,推测 IL-13 促进杯状细胞分化可能是通过上调 SPDEF 表达实现的^[18]。

(三)IL-10

IL-10 可以通过负向调节抗原提呈细胞(antigen

presenting cell, APC) 及 T 细胞的分化成熟等途径发挥显著的抗炎效应,但近年来 IL-10 的另一相反的效应——免疫刺激的作用开始受到关注。在 SS 患者唾液中 IL-10 的表达量增高并且与眼干和口干的严重程度正相关,原发性 SS 患者血清中也检测到 IL-10 的表达增高并且与 IgG1 抗体含量及炎性细胞浸润正相关^[19]。Saito 等^[20]发现,表现出类 SS 症状的 IL-10 转基因小鼠的泪腺、唾液腺出现淋巴细胞和高表达 Fas 配体的 CD4⁺T 细胞的浸润以及上皮细胞凋亡增加的 IL-10 效应。可能是 IL-10 在 SS 中的免疫刺激作用尤其是对 B 细胞应答的增强效应发挥更重要的作用,具体机制有待深入研究。

四、Th17 细胞及其相关因子

Th17 细胞是由初始 CD4⁺T 细胞在 IL-1 β 、转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- β 、IL-6 的诱导下分化而来。IL-23 在 Th17 细胞分化及维持 Th-17 功能发挥重要作用,CCL-20/趋化因子受体 6 (CCR6)趋化信号轴则介导 Th-17 细胞向眼表的迁移。Th-17 细胞因子包括 IL-17A、IL-17F、IL-22 等。

(一) CCL-20/CCR6 趋化信号轴

趋化因子通过结合细胞表面的相应受体而诱导细胞定向迁移。CCL-20 在多种组织上皮都有表达,它是 CCR6 的唯一配体,可以趋化 CCR6⁺的 TH-17 细胞向炎症部位迁移。在类风湿关节炎、银屑病、肉芽肿性血管炎等疾病中都有 CCL-20/CCR6 介导的对 TH17 细胞的募集作用^[21]。动物研究发现 CCL-20 介导的对 CCR6⁺相关细胞的趋化作用参与小鼠角膜烧伤炎症反应及疱疹病毒性角膜炎的病理过程^[22],CCL-20 在干眼模型小鼠角膜(尤其是外周部位)的表达较对照组明显增加。Dohlman 等^[23]最新的研究发现,干燥应力诱导的干眼模型小鼠的角膜上皮中 CCL-20 的基因转录、蛋白表达水平及 TH17 细胞的 CCR6 表达较对照组均明显上调,结膜下注射抗 CCL-20 抗体可以明显减少 TH-17 细胞对干眼小鼠眼表的浸润及眼表炎性因子的释放,显著改善干眼症状。这一研究结果证实了 CCL-20/CCR6 趋化信号轴通过介导 Th-17 细胞向眼表的迁移参与干眼的发病,为干眼的临床抗炎治疗提供有力证据及新的启发。

(二) IL-1 β

IL-1 β 主要是由巨噬细胞产生的重要炎性因子,正常情况下表达较少。IL-1 β 通过促进白细胞的激活与迁移及其它炎性因子的释放而介导炎性病

理过程。在干眼患者及干眼模型小鼠的泪液、角膜上皮均发现 IL-1 β 表达增高^[13]。IL-1 β 参与干眼发病的机制除了协同其它细胞因子促进 IL-17 分化,还可以促进角膜上皮募集炎性细胞并通过上调眼表上皮表达细胞间黏附分子-1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1) 及抗原提呈细胞表达主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC) II 类分子共刺激分子 B7 激活炎性细胞而加重炎性反应。最近 Amparo 等^[24]开展的一项以 IL-1 β 为治疗靶点的随机双盲临床试验取得了令人鼓舞的成果,他们将治疗风湿性关节炎的药物阿那白滞素(Antagonist, Anti-IL-1R)—IL-1 β 受体抑制剂,局部应用治疗干眼,以眼润滑剂作为对照,结果发现无论在患者耐受还是治疗效果上阿那白滞素均明显优于眼润滑剂,这为研发新的治疗干眼药物带来希望。

(三) IL-17

IL-17 是 Th17 细胞产生的强效前炎性因子,在多种自身免疫疾病及炎性反应中起着关键作用。在干眼患者^[13]及干眼模型小鼠^[25]的泪液及角膜上皮中,IL-17 的表达明显增高。在原发性 SS 患者的血清及唾液腺中也检测到高表达的 IL-17^[26]。Chauhan 等^[27]发现,除了促进基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-3 及 MMP-9 释放,破坏角膜上皮屏障,IL-17 还可以通过血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF) D/C-VEGFR3 信号通路诱导角膜淋巴管生成,这些淋巴管可能为炎性细胞向眼表迁移提供潜在通道。而抗 IL-17 抗体可以抑制上述现象,降低角膜 MMP-3 及 MMP-9 表达,阻止角膜上皮破坏及角膜淋巴管生成。抗 IL-17 治疗可能成为未来临床上治疗干眼的有效方法。

五、Tfh 细胞

Tfh 细胞是 CD4⁺T 细胞的一个独立亚群,其主要功能是辅助 B 细胞参与体液免疫,在 SS、系统性红斑狼疮、类风湿关节炎等自身免疫疾病中有重要作用。IL-21 是 Tfh 细胞的特征性细胞因子,同时也是原发性 SS 的潜在相关生物标志和治疗靶点^[28]。Kang 等^[29]发现 IL-21 在 SS 患者血清及唾液腺表达增高,而 McGuire 等^[30]在 SS 患者唾液腺中发现能产生 IL-21 的 T 细胞(IL-21-producing T cell)。在 SS 病程的晚期阶段,由 Tfh 细胞及其他效应 T 细胞产生的 IL-21 可以通过增强生发中心 B 细胞应答加

重外分泌腺功能损害^[31],局部抑制 NOD 小鼠下颌腺 IL-21 的表达,则减轻 SS 小鼠靶器官炎症反应,提高唾液腺的分泌功能^[32]。最新的研究发现,IL-21 在原发性 SS 干眼患者的泪液及结膜中的表达较非 SS 干眼及正常对照组均明显增高,且原发性 SS 干眼患者泪液中 IL-21 表达量与眼表染色评分及泪液分泌试验均有明显相关性^[8]。而 IL-21 在非 SS 干眼和正常对照组结膜上皮及泪液中表达无统计学差异。这一研究表明 IL-21 不仅参与了原发性 SS 干眼的发病,而且还可能成为鉴别 SS 干眼与其它类型干眼的生物标志因子并有望成为原发性 SS 干眼的治疗靶点。

六、其它 Th 细胞及相关因子

Siemasko 等^[33]将干燥应力环境下诱导的干眼小鼠的 CD4⁺T 细胞移植到免疫缺陷的小鼠体内,受体小鼠出现了干眼症状。有趣的是,若受体是免疫力正常的小鼠,则不表现出干眼症状,抑制正常免疫力受体小鼠的 Treg 细胞,受体小鼠出现干眼体征,而且恢复受体小鼠的 Treg 细胞功能,可以抑制受体小鼠干眼病情进展,缓解眼表炎症。实验同时发现去除干眼小鼠的 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Tregs 细胞后,小鼠的干眼症状恶化。这不仅说明病理性 CD4⁺T 细胞参与了干眼的发病,也证实了 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Tregs 细胞具有抑制干眼发病及病程进展的作用。Chauhan 等^[6]的研究发现,Tregs 细胞可以抑制 Th17 细胞的免疫应答,Tregs 细胞可能是通过这一效应发挥抗干眼作用的,但 Tregs 细胞抑制自身反应性 T 细胞炎症损伤的确切机制有待研究。

Zhang 等^[13]研究发现,IL-6 在干眼患者的泪液和角结膜上皮中表达增高。IL-6 可以协助 TGF- β 增强转录因子维甲酸受体相关孤核受体 γ (retinoid acid receptor related orphan receptor γ , ROR γ) 的表达促进 Th17 细胞的分化。在干眼患者的泪液和角结膜上皮检测到 IL-23 表达增高,IL-23 与其受体结合后,激活 JAK-STAT3/STAT4 信号通路,维持 Th-17 细胞的增生^[34]。

七、总结与展望

近年来对干眼的研究已经取得重要进展。炎症被认为是各种类型干眼发病的共同特点和关键因素,彻底改变了人们以往对干眼的认识,也带来了临床上干眼治疗方法的改变。各种炎性细胞及相关细胞因子参与干眼发病机制的研究已经取得了初步成果,基于这些研究进展,甚至已经有学者开始探索临

床治疗干眼的新药物。但是由于参与干眼发病的炎性细胞及细胞因子较多,各种信号通路之间的相互影响及关联,炎性细胞向眼表迁移的确切机制,不同细胞因子在干眼病情重要性的阶段依赖性问题都有待深入的研究,相关问题的解决将为阐明干眼发病机制及干眼的治疗带来突破。

参 考 文 献

- [1] Basak SK, Pal PP, Basak S, et al. Prevalence of dry eye diseases in hospital-based population in West Bengal, Eastern India. *J Indian Med Assoc*, 2012, 110 (11): 789-794.
- [2] Barabino S, Chenb Y, Chauhanb S, et al. Ocular surface immunity: homeostatic mechanisms and their disruption in dry eye disease. *Prog Retin Eye Res*, 2012, 31 (3): 271-285.
- [3] Stern ME, Schaumburg CS, Dana R, et al. Autoimmunity at the ocular surface: pathogenesis and regulation. *Mucosal Immunol*, 2010, 3(5): 425-442.
- [4] Stevenson W, Chauhan SK, Dana R. Dry eye disease: an immunemediated ocular surface disorder. *Arch Ophthalmol*, 2012, 130 (1): 90-100.
- [5] Zhang X, Chen W, de Paiva CS, et al. Interferon- γ exacerbates dry eye induced apoptosis in conjunctiva via dual apoptotic pathways. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(9): 6279-6285.
- [6] Chauhan SK, El AJ, Ecoiffier T, et al. Autoimmunity in dry eye is due to resistance of Th17 to Treg suppression. *J Immunol*, 2009, 182(3): 1247-1252.
- [7] de Paiva CS, Villarreal AL, Corrales RM, et al. Dry eye-induced conjunctival epithelial squamous metaplasia is modulated by interferon- γ . *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48(6): 2553-2560.
- [8] Lim SA, Nam DH, Lee JH, et al. Association of IL-21 cytokine with severity of primary Sjogren syndrome dry eye. *Cornea*, 2015, 34(3): 248-252.
- [9] Riemens A, Stoyanova E, Rothova A, et al. Cytokines in tear fluid of patients with ocular graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *Mol Vis*, 2012, 18: 797-802.
- [10] Hayashi T, Shimoyama N, Mizuno T. Destruction of salivary and lacrimal glands by Th1-polarized reaction in a model of secondary Sjogren's syndrome in lupus-prone female NZB x NZWF(1) mice. *Inflammation*, 2012, 35(2): 638-646.
- [11] Kang EH, Lee YJ, Hyon JY, et al. Salivary cytokine profiles in primary Sjogren's syndrome differ from those in non-Sjogren sicca in terms of TNF-alpha levels and Th-1/Th-2 ratios. *Clin Exp Rheumatol*, 2011, 29(6): 970-976.
- [12] Albertsmeyer AC, Kakkassery V, Spurr-Michaud S, et al. Effect of pro-inflammatory mediators on membrane-associated mucins expressed by human ocular surface epithelial cells. *Exp Eye Res*, 2010, 90(3): 444-451.

- [13] Zhang X, Volpe EA, Gandhi NB, et al. NK cells promote Th-17 mediated corneal barrier disruption in dry eye. *PLoS One*, 2012, 7: e36822.
- [14] Nguyen CQ, Gao JH, Kim H, et al. IL-4-stat6 signal transduction-dependent induction of the clinical phase of Sjogren's syndrome like disease of the nonobese diabetic mouse. *J Immunol*, 2007, 179(1): 382-390.
- [15] Nguyen CQ, Hu MH, Li Y, et al. Salivary gland tissue expression of IL-23 and IL-17 in Sjogren's syndrome: findings in humans and mice. *Arthritis Rheum*, 2008, 58(3): 734-743.
- [16] de Paiva CS, Rance JK, McClellan AJ, et al. Homeostatic control of conjunctival mucosal goblet cells by NKT-derived IL-13. *Mucosal Immunol*, 2010, 4(4): 397-408.
- [17] Corrales RM, Villarreal A, Farley W, et al. Strain-related cytokine profiles on the murine ocular surface in response to desiccating stress. *Cornea*, 2007, 26(5): 579-584.
- [18] Marko CK, Menon BB, Chen G, et al. Spdef null mice lack conjunctival goblet cells and provide a model of dry eye. *Am J Pathol*, 2013, 183(1): 35-48.
- [19] Perrier S, Serre AF, Dubost JJ, et al. Increased serum levels of interleukin 10 in Sjogren's syndrome; correlation with increased IgG1. *J Rheumatol*, 2000, 27(4): 935-939.
- [20] Saito I, Haruta K, Shimuta M, et al. Fas ligand-mediated exocrinopathy resembling Sjogren's syndrome in mice transgenic for IL-10. *J Immunol*, 1999, 162(5): 2488-2494.
- [21] Fagin U, Pitann S, Gross W L, et al. Increased frequency of CCR4⁺ and CCR6⁺ memory T-cells including CCR7⁺ CD45RA med very early memory cells in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Arthritis Res Ther*, 2012, 14(2): R73.
- [22] Ghannam S, Dejou C, Pedretti N, et al. CCL20 and β -defensin-2 induce arrest of human Th17 cells on inflamed endothelium in vitro under flow conditions. *J Immunol*, 2011, 186(3): 1411-1420.
- [23] Dohlman TH, Chauhan SK, Kodati S, et al. The CCR6/CCL20 axis mediates Th17 cell migration to the ocular surface in dry eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(6): 4081-4091.
- [24] Amparo F, Dastjerdi MH, Okanobo A, et al. Topical interleukin 1 receptor antagonist for treatment of dry eye disease: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*, 2013, 131(6): 715-723.
- [25] Zheng X, de Paiva CS, Pflugfelder SC, et al. Desiccating stress promotion of Th17 differentiation by ocular surface tissues through a dendritic cell-mediated pathway. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(6): 3083-3091.
- [26] Miletic M, Stojanovic R, Mojsilovic S, et al. Serum IL-17 & nitric oxide levels in patients with primary Sjogren's syndrome. *Indian J Med Res*, 2012, 135(4): 513-519.
- [27] Chauhan SK, Jin Y, Goyal S, et al. A novel pro-lymphangiogenic function for Th17/IL-17. *Blood*, 2011, 118(17): 4630-4634.
- [28] Gong YZ, Nititham J, Taylor K, et al. Differentiation of follicular helper T cells by salivary gland epithelial cells in primary Sjogren's syndrome. *J Autoimmun*, 2014, 51: 57-66.
- [29] Kang KY, Kim HO, Park KS, et al. Impact of interleukin-21 in the pathogenesis of primary Sjogren's syndrome: increased serum levels of interleukin-21 and its expression in the labial salivary glands. *Arthritis Res Ther*, 2011, 13(5): R179.
- [30] McGuire HM, Vogelzang A, Ma CS, et al. A subset of interleukin-21⁺ chemokine receptor CCR9⁺ T helper cells target accessory organs of the digestive system in autoimmunity. *Immunity*, 2011, 34(4): 602-615.
- [31] Jin JO, Yu Q. T cell-associated cytokines in the pathogenesis of Sjogren's syndrome. *J Clin Cell Immunol*, 2013, 5(9): pii: 11742.
- [32] Liu H, Liu G, Gong L, et al. Local suppression of IL-21 in submandibular glands retards the development of Sjogren's syndrome in non-obese diabetic mice. *J Oral Pathol Med*, 2012, 41(10): 728-735.
- [33] Siemasko KF, Gao J, Pflugfelder SC, et al. In vitro expanded CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ regulatory T Cells maintain a normal phenotype and suppress immune-mediated ocular surface inflammation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008, 49(12): 5434-5440.
- [34] Boniface K, Blom B, Liu YJ, et al. From interleukin-23 to T-helper 17 cells: human T-helper cell differentiation revisited. *Immunol Rev*, 2008, 226: 132-146.

(收稿日期: 2015-09-09)

· 消息 ·

《睑缘炎与睑板腺功能障碍》一书出版

由孙旭光教授主编的《睑缘炎与睑板腺功能障碍》一书,已由人民卫生出版社出版。本书分为基础篇和临床篇,共七章。对睑缘及睑板腺的基础知识、睑缘炎、蠕形螨睑缘炎、睑缘炎相关角结膜病变、睑板腺功能障碍及睑板腺功能障碍相关干眼的诊治进行了详尽的论述。在临床篇每章的结尾,著者总结了该章诊治要点,还提供了典型病例作为参考,全书有相关疾病图片 150 余幅,希望对广大眼科工作者的临床及相关研究有所帮助。

本书在全国各地新华书店、医药书店、当当网、卓越网、亚马逊网均有销售。也可登录人民卫生出版社网站(<http://www.pmph.com>)或联系人民卫生出版社销售部人员,电话 13910668535,010-59787226 / 010-59787074。(邓世静)