

IL-17 在眼部疾病中的作用研究进展

王 岚, 李 妍, 孙子雯, 胡竹林

引用: 王岚, 李妍, 孙子雯, 等. IL-17 在眼部疾病中的作用研究进展. 国际眼科杂志 2021;21(8):1412-1416

基金项目: 云南省基础研究计划 (No.2018FE001-265); 昆明医科大学创新基金项目 (No.2020S226)

作者单位: (650021) 中国云南省昆明市, 云南大学附属医院眼科 云南省第二人民医院眼科 云南省眼科医院 昆明医科大学第四附属医院眼科 云南省眼科研究所 云南省眼部疾病临床医学研究中心 云南省眼病临床医学中心 云南省眼科疾病防治重点实验室

作者简介: 王岚, 女, 毕业于昆明医科大学, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼表疾病、角膜病。

通讯作者: 胡竹林, 男, 毕业于华中科技大学, 博士, 主任医师, 科主任, 硕士/博士研究生导师, 研究方向: 眼表疾病、角膜病、眼科疑难疾病. HZL77@263.net

收稿日期: 2020-11-19 修回日期: 2021-07-02

摘要

白细胞介素-17(IL-17)是自身免疫疾病和许多炎症性疾病的重要促炎因子。越来越多的研究表明,IL-17在眼部疾病的发病机制中也起到关键作用。本文对IL-17在角膜炎、干眼、葡萄膜炎、糖尿病视网膜病变、年龄相关性黄斑变性中的作用及机制进行综述,为治疗这类疾病提供新的思路和靶点。

关键词: 白细胞介素-17; 角膜炎; 葡萄膜炎; 视网膜疾病

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2021.8.21

Research progress on effect of IL-17 in ocular diseases

Lan Wang, Yan Li, Zi-Wen Sun, Zhu-Lin Hu

Foundation items: Yunnan Province Basic Research Program (No. 2018FE001-265); Innovation Found Program of Kunming Medical University (No.2020S226)

Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Yunnan University; the Second People's Hospital of Yunnan Province; Yunnan Eye Hospital; Fourth Affiliated Hospital of Kunming Medical University; Yunnan Eye Institute; Yunnan Clinical Medical Research Center of Eye Diseases; Yunnan Clinical Medical Center of Eye Diseases; Key Laboratory of Yunnan Province for the Prevention and Treatment of Ophthalmology, Kunming 650021, Yunnan Province, China

Correspondence to: Zhu-Lin Hu. Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Yunnan University; the Second People's Hospital of Yunnan Province; Yunnan Eye Hospital; Fourth Affiliated Hospital of Kunming Medical University; Yunnan Eye Institute; Yunnan Clinical Medical Research Center of Eye

Diseases; Yunnan Clinical Medical Center of Eye Diseases; Key Laboratory of Yunnan Province for the Prevention and Treatment of Ophthalmology, Kunming 650021, Yunnan Province, China. HZL77@263.net

Received: 2020-11-19 Accepted: 2021-07-02

Abstract

• Interleukin - 17 (IL - 17) is an important pro-inflammatory factor in autoimmune diseases and many inflammatory diseases. Studies have shown IL-17 plays a vital role in the pathogenesis of eye disease. This paper reviews the function and mechanism of IL-17 in keratitis, dry eye, uveitis, diabetic retinopathy, and age-related macular degeneration, providing new ideas and targets for the treatment of these diseases.

• KEYWORDS: interleukin - 17; keratitis; uveitis; retinal diseases

Citation: Wang L, Li Y, Sun ZW, et al. Research progress on effect of IL-17 in ocular diseases. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021;21(8):1412-1416

0 引言

白细胞介素-17(interleukin 17, IL-17)最早由 Rouvier 等^[1]在辅助性 T 细胞 17(T helper cell 17, Th17)中发现该细胞因子的合成分泌,特定情况下自然杀伤细胞^[2]、中性粒细胞(polymorphonuclear, PMN)^[3]、 $\gamma\delta$ T 细胞^[4]也能产生 IL-17。IL-17 与相应白细胞介素-17 受体(interleukin-17 receptor, IL-17R)结合后参与组织修复、免疫调节或介导炎症反应^[5]。IL-17 已被证实多种自身免疫性疾病和过敏性疾病的发病机制中起着关键作用^[6-9]。近年来许多学者和眼科医生在眼部疾病中也发现了 IL-17 的存在^[10-11],本文就 IL-17 与眼部疾病的相关性进行综述,以期能更加深入了解 IL-17 在眼部疾病中所发挥的作用。

1 IL-17 在眼表疾病中的作用

1.1 IL-17 与角膜炎 IL-17 在角膜炎的免疫应答中具有重要意义。生理条件下 IL-17 可直接清除病原体,避免微生物入侵角膜。然而当角膜上皮缺损、屏障功能受损时,IL-17 可促进免疫细胞活化,诱导多种炎性、趋化因子的产生释放,并募集活化中性粒细胞至感染受损部位,介导多种免疫反应或组织炎症^[12]。研究证明 IL-17 对角膜抵抗真菌感染至关重要^[13]。Taylor 等^[14]在小鼠烟曲霉菌和镰刀菌角膜炎模型中证明宿主的保护性免疫有赖于 IL-17 的产生。IL-17 被中和或缺失后,小鼠更易受真菌感染,病情加重。IL-17 可通过 AKT 信号通路抑制角膜缘血管内皮细胞中连接蛋白 43(connexin 43, CX43)的表达、激活血管内皮细胞下游的炎性因子,来抑制真菌性角膜炎的发

展,并促进角膜的愈合^[15]。但 Zhang 等^[16]的研究则提出 IL-17 是白色念珠菌角膜炎发生的关键因素。将白色念珠菌接种于免疫功能正常和 CD4⁺T 细胞缺失的 BALB/c 小鼠及无胸腺裸鼠的角膜,观察到正常 BALB/c 小鼠角膜感染后可出现典型的临床表现,IL-17 也急剧升高,使用抗 IL-17A 中和小鼠体内 IL-17 后,角膜炎症的严重程度减轻。而免疫缺陷型小鼠无真菌感染典型症状,也无相应的 IL-17 表达。

IL-17 在细菌感染引起的角膜炎中也倾向于介导炎症应激。Heimer 等^[17]的研究报告中指出人角膜上皮细胞感染金色葡萄球菌后 IL-17 mRNA 有高表达,并且释放的 IL-17 诱导了炎症反应。Zaidi 等^[18]发现铜绿假单胞菌感染后的小鼠角膜中 IL-17 明显升高并引起过度炎症,诱导组织损伤,当使用局部抗体中和 IL-17 后,角膜炎症细胞浸润减少,细菌负荷量降低,感染的小鼠 IL-17 受体被敲除后,情况与使用 IL-17 抗体相似,角膜炎症也随之减轻。国内外的研究表明,IL-17 与单纯疱疹性角膜炎 (herpes simplex keratitis, HSK) 也密切相关^[19-20]。Suryawanshi 等^[20]在 HSK 小鼠的角膜中检测出 IL-17 的表达,而对照组并未见 IL-17 的表达,与此同时还观察到 IL-17 与 HSK 严重程度相关,在炎症反应较明显时使用抗 IL-17 抗体可降低疾病严重程度,基质 PMN 浸润减少,角膜混浊减轻。

综合以上研究结果,证实在角膜炎的发生发展中 IL-17 引起的炎症反应对感染早期诱导急性免疫防御、清除病原体有重要意义,但过度的促炎作用也会导致致病性炎症,加重组织损伤。IL-17 的促炎反应偏向于保护作用还是致病作用取决于感染的病原微生物种类和炎症微环境的改变。

1.2 IL-17 与干眼 干眼是常见的眼表疾病,普遍认为泪膜不稳、高渗、眼表面炎症损害、神经感觉异常属于干眼的病因,诸多的研究证明基于免疫应答引起的炎症反应是其重要的发病机制。干燥环境与高渗性泪液都会促进 IL-17 产生,引起角膜上皮功能障碍^[21-22]。Tan 等^[23]、Liu 等^[24]、Roda 等^[25]的研究都指出,干眼患者泪液中 IL-17 的浓度与非干眼患者相比,显著升高。Lee 的研究结果表明,在干燥综合征和非干燥综合征的患者泪液中,干眼患者 IL-17 含量明显高于无干眼患者^[26]。DePaiva 等^[22]评估干眼患者结膜中 IL-17,发现 IL-17 mRNA 的表达与干眼程度呈正相关。Chauhan 等^[27]研究了小鼠干眼模型与 IL-17 的关系,研究结果表明存在干眼的小鼠比对照组的 Th17 细胞数目明显增加,使用抗 IL-17 抗体治疗,可抑制 Th17 细胞,减轻干眼程度。Chen 等^[28]通过测量干眼 C57BL/6 小鼠结膜中 IL-17 mRNA 的水平,发现在急性和慢性干眼中 IL-17 都有高表达。

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^[29],DePaiva 等^[22]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。Goyal^[30]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^[31]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-D,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^[32]证明 IL-17 可以促进干眼小鼠的 B 细胞增殖、分化为成熟的浆细胞,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。

2 IL-17 在葡萄膜炎中的作用

葡萄膜有丰富的血管和色素,内含较多的免疫活性物质,易激活各种免疫反应,引起葡萄膜的炎症。感染性葡萄膜炎与病原体入侵有关,非感染性与基因、免疫失调有关,多为自身免疫性葡萄膜炎,常常和其他自身免疫性疾病一同发生。目前已确定 IL-17 通过促进慢性炎症在自身免疫病中发挥作用,因此考虑 IL-17 也参与了葡萄膜炎的发病过程。随着对葡萄膜炎免疫学研究的深入,更加清楚地认识 IL-17 是如何在葡萄膜炎的发生发展和转归中起关键作用。

实验性自身免疫性葡萄膜炎 (experimental autoimmune uveoretinitis, EAU) 模型已广泛应用于探讨葡萄膜炎的发病机制、药物治疗等基础研究。Amadi-Obi 等^[33]通过眼底检查和组织病理评估了 EAU 的进展,同时使用实时荧光定量 PCR 检测小鼠视网膜和淋巴结内的 IL-17,证明了 IL-17 的表达与 EAU 的发生在时间上呈正相关,并且当抑制 IL-17 时,EAU 的病情缓解。梁亮等^[34]、侯彬等^[35]则进一步证明在 EAU 大鼠炎症表现最为明显时,眼前节血管膜、视网膜 IL-17 蛋白表达也达到高峰。Yoshimura 等^[36]同时使用 IL-17 基因敲除小鼠和野生型小鼠诱导 EAU,发现在疾病早期两种模型小鼠的严重程度相似,但在恢复期 IL-17 基因被敲除的小鼠愈后更理想,提示 IL-17 主要参与了葡萄膜炎后期的免疫反应。Kaufmann 等^[37]建立了一种 Lewis 大鼠 EAU 模型,在单相自限性 EAU 中共表达 IFN- γ 和 IL-17 的细胞增加,在复发性葡萄膜炎中,检测到分泌 IFN- γ 的细胞增加同时伴有分泌 IL-17 的细胞减少,考虑 IL-17 在单相 EAU 发病中作用更重要。

Behcet 病和 Vogt-小柳原田氏病 (Vogt-Koyanagi-Harada, VKH) 是两种临床最常见的非感染性葡萄膜炎,临床研究证明了 IL-23/IL-17 炎症轴在这两种葡萄膜炎中都起到重要调控作用。与非活动期相比,处于活动期的 VKH 患者外周血中 Th17 细胞大量扩增,并且与健康对照相比,活动期患者 Th17 相关细胞因子 TGF- β 、IL-6、IL-23、IL-17 水平明显升高^[38]。更多的证据^[39-40]显示 IL-23/IL-17 信号通路下游因子如 IFN- γ 、IL-10、IL-35 在 VKH 中表达异常,使 IL-23/IL-17 过度激活,从而导致 VKH 的发生。Na 等^[41]发现在 Behcet 病患者中表达 IL-17 的 CD4⁺记忆 T 细胞显著增加,在活动性葡萄膜炎的患者血清和房水中 IL-23、IL-17 和 IFN- α 均显著增加。体外实验也证实了重组 IL-23 可以促进 Behcet 病患者 CD4⁺T 细胞产生 IL-17^[42]。

动物模型和临床研究都表明了 IL-17 与葡萄膜炎密切相关,但 IL-17 如何参与炎症目前尚未明确。可能是作为全身免疫反应中的介质沉积于血管引发免疫应答,也可能是引起眼内抗原物质抗原性的改变,从而诱发葡萄膜炎,但具体的调节机制还需进一步研究。

3 IL-17 在视网膜疾病中的作用

正常生理条件下,视网膜并不表达 IL-17,但是在很多视网膜疾病的研究中发现,病理环境中 IL-17 在视网膜的表达明显升高,提示 IL-17 参与了视网膜相关疾病的病理损伤过程。

3.1 IL-17 与糖尿病性视网膜病变 糖尿病引起的体内高糖状态会改变微血管环境,造成的病变最终反映在视网膜上会引起糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)。研究显示,炎症反应与 DR 的发生发展密切相关^[43]。IL-17作为重要的炎症因子是否也参与其中,成为了许多学者的关注点。王静等^[44]、Hang 等^[45]比较了有无 DR 的糖尿病患者血清中的 IL-17 水平后发现 DR 的患者血清中 IL-17 显著增高。Takeuchi 等^[46-47]课题组的系列研究分析了增殖性糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)患者 Th17 相关炎症细胞因子表达水平,发现在 PDR 患者玻璃体液、房水和血清中都可检测到 IL-17 表达上调,并与病情呈正相关。但 Afzal 等^[48-49]的研究发现 DR 患者与对照组患者相比,血清 IL-17 表达程度没有显著差异性,甚至 DR 患者的 IL-17 表达更低,猜测可能是患者服用药物后抑制炎症的效果,也不排除 IL-17 与 DR 发生呈负相关的可能性。因此 IL-17 在 DR 中发挥的具体作用及其机制是很多研究者的研究方向。

血-视网膜屏障(blood-retinal barrier, BRB)被破坏是 DR 的主要病理改变之一,高糖状态可以导致 BRB 分解,循环系统中的免疫活性物质进入眼内,诱导强烈的免疫和炎症反应^[50]。Xu 等^[51]学者发现,在链脉佐菌素诱导的糖尿病大鼠模型中观察到 BRB 结构破坏明显的同时检测到 IL-17 在该模型中的视网膜和外周血中均有高表达。使用抗 IL-23 RP19 抗体处理模型,抑制 IL-23/IL-17 信号通路后,IL-17 mRNA 和蛋白表达下调,视网膜屏障相较于未使用抗体处理组,结构更完整,病变也较轻,考虑 IL-17 在 DR 的发病机制中与 BRB 损害有关。Chen 等^[52]证明了 IL-17 能导致视网膜连接紧密蛋白 ZO-1, occludin 空间分布异常,破坏视网膜屏障功能,并且发现 IL-17 能刺激视网膜上皮细胞产生单核细胞趋化蛋白、CXCL8、IL-6 等可募集中性粒细胞和单核细胞的趋化因子及促炎细胞因子,诱导视网膜炎症反应。视网膜的慢性炎症会导致视网膜血管通透性增加、毛细血管内皮损伤、血管内皮生长因子代偿增多,从而造成内皮细胞增生、新生血管生成^[53-55]。这些结果都表明 IL-17 可能是通过破坏视网膜微血管系统参与 DR 的发生发展。

3.2 IL-17 与年龄相关性黄斑变性 年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, ARMD)是以影响中心视力为主,较为常见的黄斑变性。尽管 ARMD 的病因尚不明确,但目前已知与遗传因素、氧化应激、炎症反应有关,而 IL-17 参与了其中的多种机制:(1) IL-17 参与了 ARMD 的 DNA 甲基化修饰。DNA 甲基化的水平是影响基因活化、调控基因表达的重要机制,在 ARMD 患者受影响的黄斑区和外周血 CD4⁺T 单核细胞中 IL-17RC 蛋白表达升高,而 IL-17RC 启动子区呈低甲基化表达^[56]。(2) IL-17 可能是氧化应激的关键环节。视网膜尤其是黄斑区在氧化应激状态下会导致视网膜色素上皮(retina pigment epithelium, RPE)细胞氧化损伤,RPE 易变性坏死^[57],而脂

质过氧化物又可以作为启动信号来激活非特异性和适应性免疫。Behnke 等^[58]构建的小鼠氧化应激模型中,小鼠 RPE 细胞 IL-17RA 表达升高,在氧化条件下体外培养的 RPE 细胞也观察到 IL-17RA 表达显著增强。除此之外,抑制内源性 IL-17 受体后,IL-8、IL-6 等与 IL-17 表达相关的炎症因子表达水平也随之下调。IL-17 在氧化应激过程中有明显表达,而氧化应激又是 ARMD 发展的重要因素^[59],说明 IL-17 在 ARMD 中起到重要作用。(3) IL-17 参与了慢性炎症反应。促炎反应是 ARMD 的病因之一,在 ARMD 患者黄斑区和病变附近的脉络膜中均可发现许多免疫细胞^[60]。ARMD 患者的外周血单核细胞中 Th17 细胞及表达的 IL-17 与健康对照组相比,表达水平明显升高^[61]。广泛参与免疫反应的补体 C5a 在 ARMD 患者外周血和玻璃膜疣中有高表达,而 C5a 可以诱导 CD4⁺T 细胞分泌 IL-17,促进病情发展^[62]。(4) IL-17 还与脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)形成有关^[63]。ARMD 属于脉络膜新生血管性疾病,在激光光凝诱导的 CNV 模型中,IL-17 表达水平在眼内升高,使用 C5、C5a 受体拮抗剂后,IL-17 被抑制,新生血管渗出减少^[64]。使用抗 VEGF 治疗后,具有 IL-17 高表达的 ARMD 患者血清 IL-17 浓度降低,病情改善^[65]。以上结果表明,IL-17 可通过多途径促进 ARMD 的发生发展。

4 结语

综上所述,IL-17 与多种眼部疾病有关。随着对 IL-17 了解的深入,认识到在不同的眼部疾病中,IL-17 参与的阶段、作用机制可能不尽相同。诱导促炎和趋化因子的产生,募集免疫细胞介导眼部组织炎症和损伤是 IL-17 发挥免疫调节作用的基础作用机制,除此之外,IL-17 还能通过促新生血管和淋巴管生成、促进 B 细胞增殖分化、破坏眼部的生物屏障等多种途径诱导和维持免疫炎症反应,参与眼部疾病的发生发展。因此明确 IL-17 在各疾病中具体的作用机制和相关信号通路,抑制 IL-17 及分泌 IL-17 的相关免疫细胞、调控信号通路来调节 IL-17 的功能,可能是治疗有关眼部疾病的新策略。

参考文献

- 1 Rouvier E, Luciani MF, Mattéi MG, et al. CTLA-8, cloned from an activated T cell, bearing AU-rich messenger RNA instability sequences, and homologous to a herpesvirus saimiri gene. *J Immunol* 1993; 150(12):5445-5456
- 2 Michel ML, Keller AC, Paget C, et al. Identification of an IL-17-producing NK_{1.1}(neg) iNKT cell population involved in airway neutrophilia. *J Exp Med* 2007; 204(5):995-1001
- 3 Ferretti S, Bonneau O, Dubois GR, et al. IL-17, produced by lymphocytes and neutrophils, is necessary for lipopolysaccharide-induced airway neutrophilia: IL-15 as a possible trigger. *J Immunol* 2003; 170(4):2106-2112
- 4 Lockhart E, Green AM, Flynn JL. IL-17 production is dominated by $\gamma\delta$ T cells rather than CD4 T cells during Mycobacterium tuberculosis infection. *J Immunol* 2006; 177(7):4662-4669
- 5 Chen K, Kolls JK. Interleukin-17A (IL17A). *Gene* 2017; 614:8-14
- 6 Fletcher JM, Moran B, Petrasca A, et al. IL-17 in inflammatory skin diseases psoriasis and hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Immunol* 2020; 201(2):121-134
- 7 Latella G, Viscido A. Controversial contribution of Th17/IL-17 toward the immune response in intestinal fibrosis. *Dig Dis Sci* 2020; 65(5):1299-1306

8 Liu D, Tan Y, Bajinka O, *et al.* Th17/IL-17 axis regulated by airway microbes get involved in the development of asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2020;20(4):11

9 Lauffer F, Eyerich K, Boehncke WH, *et al.* Cytokines of the IL-17 family in psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2020;18(7):675-681

10 Yoshimura T, Sonoda KH, Ohguro N, *et al.* Involvement of Th17 cells and the effect of anti-IL-6 therapy in autoimmune uveitis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(4):347-354

11 Kang MH, Kim MK, Lee HJ, *et al.* Interleukin-17 in various ocular surface inflammatory diseases. *J Korean Med Sci* 2011;26(7):938-944

12 Kim BS, Park YJ, Chung Y. Targeting IL-17 in autoimmunity and inflammation. *Arch Pharm Res* 2016;39(11):1537-1547

13 Xia LK, Zhang SN, Cao ZY, *et al.* Interleukin-17 enhanced immunoinflammatory lesions in a mouse model of recurrent herpetic keratitis. *Microbes Infect* 2013;15(2):126-139

14 Taylor PR, Leal SM, Sun Y, *et al.* Aspergillus and Fusarium corneal infections are regulated by Th17 cells and IL-17-producing neutrophils. *J Immunol* 2014;192(7):3319-3327

15 Qin XH, Ma X, Fang SF, *et al.* IL-17 produced by Th17 cells alleviates the severity of fungal keratitis by suppressing CX43 expression in corneal peripheral vascular endothelial cells. *Cell Cycle* 2019;18(3):274-287

16 Zhang H, Li H, Li Y, *et al.* IL-17 plays a central role in initiating experimental *Candida albicans* infection in mouse corneas. *Eur J Immunol* 2013;43(10):2671-2682

17 Heimer SR, Yamada A, Russell H, *et al.* Response of corneal epithelial cells to *Staphylococcus aureus*. *Virulence* 2010;1(4):223-235

18 Zaidi TS, Zaidi T, Pier GB, *et al.* Topical neutralization of interleukin-17 during experimental *Pseudomonas aeruginosa* corneal infection promotes bacterial clearance and reduces pathology. *Infect Immun* 2012;80(10):3706-3712

19 张胜男, 孙超, 胡媛, 等. IL-17 在单纯疱疹性角膜基质炎小鼠中表达的变化. *国际眼科杂志* 2011;11(9):1514-1517

20 Suryawanshi A, Veiga-Parga T, Rajasagi NK, *et al.* Role of IL-17 and Th17 cells in Herpes simplex virus - induced corneal immunopathology. *J Immunol* 2011;187(4):1919-1930

21 Pflugfelder SC, de Paiva CS. The pathophysiology of dry eye disease. *Ophthalmology* 2017;124(11):S4-S13

22 DePaiva CS, Chotikavanich S, Pangelinan SB, *et al.* IL-17 disrupts corneal barrier following desiccating stress. *Mucosal Immunol* 2009;2(3):243-253

23 Tan X, Sun S, Liu Y, *et al.* Analysis of Th17-associated cytokines in tears of patients with dry eye syndrome. *Eye (Lond)* 2014;28(5):608-613

24 Liu R, Gao C, Chen H, *et al.* Analysis of Th17-associated cytokines and clinical correlations in patients with dry eye disease. *PLoS One* 2017;12(4):e0173301

25 Roda M, Corazza I, Bacchi Reggiani ML, *et al.* Dry eye disease and tear cytokine levels-A meta-analysis. *Int J Mol Sci* 2020;21(9):3111

26 Turpie B, Yoshimura T, Gulati A, *et al.* Sjögren's syndrome-like ocular surface disease in thrombospondin-1 deficient mice. *Am J Pathol* 2009;175(3):1136-1147

27 Chauhan SK, El Annan J, Ecoiffier T, *et al.* Autoimmunity in dry eye is due to resistance of Th17 to Treg suppression. *J Immunol* 2009;182(3):1247-1252

28 Chen Y, Chauhan SK, Lee HS, *et al.* Chronic dry eye disease is principally mediated by effector memory Th17 cells. *Mucosal Immunol* 2014;7(1):38-45

29 Pflugfelder SC, Jones D, Ji ZH, *et al.* Altered cytokine balance in the tear fluid and conjunctiva of patients with Sjögren's syndrome keratoconjunctivitis sicca. *Curr Eye Res* 1999;19(3):201-211

30 Goyal S. Evidence of corneal lymphangiogenesis in dry eye disease.

Arch Ophthalmol 2010;128(7):819

31 Chauhan SK, Jin Y, Goyal S, *et al.* A novel pro-lymphangiogenic function for Th17/IL-17. *Blood* 2011;118(17):4630-4634

32 Subbaroyal B, Chauhan SK, Di Zazzo A, *et al.* IL-17 augments B cell activation in ocular surface autoimmunity. *J Immunol* 2016;197(9):3464-3470

33 Amadi-Obi A, Yu CR, Liu X, *et al.* TH17 cells contribute to uveitis and scleritis and are expanded by IL-2 and inhibited by IL-27/STAT1. *Nat Med* 2007;13(6):711-718

34 梁亮, 王红, 彭晓燕, 等. IL-17 在实验性自身免疫性葡萄膜炎大鼠模型眼部的表达. *中华实验眼科杂志* 2010;28(4):315-318

35 侯彬, 沈琳, 王红, 等. 白细胞介素-17、白细胞介素-4 及 γ 干扰素在实验性自身免疫性葡萄膜炎中的表达. *中华眼底病杂志* 2014;30(4):386-389

36 Yoshimura T, Sonoda KH, Miyazaki Y, *et al.* Differential roles for IFN- γ and IL-17 in experimental autoimmune uveoretinitis. *Int Immunol* 2008;20(2):209-214

37 Kaufmann U, Diedrichs-Möhrling M, Wildner G. Dynamics of intraocular IFN- γ , IL-17 and IL-10-producing cell populations during relapsing and monophasic rat experimental autoimmune uveitis. *PLoS One* 2012;7(11):e49008

38 Liang L, Peng XY, Wang H. Th lymphocyte subsets in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Int J Ophthalmol* 2019;12(2):207-211

39 Hu J, Hou S, Zhu X, *et al.* Interleukin-10 gene polymorphisms are associated with Behcet's disease but not with Vogt-Koyanagi-Harada syndrome in the Chinese Han population. *Mol Vis* 2015;21:589-603

40 Hu JP, Qin YR, Yi SL, *et al.* Decreased interleukin (IL)-35 expression is associated with active intraocular inflammation in vogt-koyanagi-harada (VKH) disease. *Ocular Immunol Inflamm* 2019;27(4):595-601

41 Na SY, Park MJ, Park S, *et al.* Up-regulation of Th17 and related cytokines in Behet's disease corresponding to disease activity. *Clin Exper Rheumatol* 2013;31(3 Suppl 77):32-40

42 Chi W, Zhu XF, Yang PZ, *et al.* Upregulated IL-23 and IL-17 in Behcet patients with active uveitis. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(7):3058-3064

43 Roy MS, Janal MN, Crosby J, *et al.* Inflammatory biomarkers and progression of diabetic retinopathy in African Americans with type 1 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(8):5471-5480

44 王静, 公慧敏, 梁玲. 新型炎症因子 IL-17 表达水平与糖尿病视网膜病变的相关性. *中华眼视光学与视觉科学杂志* 2017;19(7):428-432

45 Hang H, Yuan S, Yang Q, *et al.* Multiplex bead array assay of plasma cytokines in type 2 diabetes mellitus with diabetic retinopathy. *Mol Vis* 2014;20:1137-1145

46 Takeuchi M, Sato T, Sakurai Y, *et al.* Association between aqueous humor and vitreous fluid levels of Th17 cell-related cytokines in patients with proliferative diabetic retinopathy. *PLoS One* 2017;12(5):e0178230

47 Takeuchi M, Sato T, Tanaka A, *et al.* Elevated levels of cytokines associated with Th2 and Th17 cells in vitreous fluid of proliferative diabetic retinopathy patients. *PLoS One* 2015;10(9):e0137358

48 Nadeem A, Javaid K, Sami W, *et al.* Inverse relationship of serum IL-17 with type-II diabetes retinopathy. *Clin Lab* 2013;59(11-12):1311-1317

49 Afzal N, Zaman S, Shahzad F, *et al.* Immune mechanisms in type-2 diabetic retinopathy. *Jpma Pakistan Med Assoc* 2015;65(2):159-163

50 Shi X, Zhang M, Liu F, *et al.* Tim-1-Fc suppresses chronic cardiac allograft rejection and vasculopathy by reducing IL-17 production. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7(2):509-520

51 Xu H, Cai M, Zhang X. Effect of the blockade of the IL-23-Th17-IL-17A pathway on streptozotocin-induced diabetic retinopathy in rats.

Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2015;253(9):1485-1492

52 Chen Y, Yang P, Li F, *et al.* The effects of Th17 cytokines on the inflammatory mediator production and barrier function of ARPE-19 cells. *PLoS One* 2011;6(3):e18139

53 Hendrick AM, Eibson MV, Kulshreshtha A. Diabetic Retinopathy. *Ned Tijdschr Geneesk* 2015;42(3):451-464

54 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 Immunol* 2012;188(7):3434-3446

55 Chen Y, Zhong MR, Yuan GX, *et al.* Interleukin - 17 induces angiogenesis *in vitro* via CXCL8 and CCL2 in retinal pigment epithelium. *Mol Med Rep* 2018;17(3):4627-4632

56 Wei L, Liu B, Tuo J, *et al.* Hypomethylation of the IL17RC promoter associates with age-related macular degeneration. *Cell Rep* 2012;2(5):1151-1158

57 Blasiak J, Piechota M, Pawlowska E, *et al.* Cellular senescence in age-related macular degeneration; can autophagy and DNA damage response play a role? *Oxid Med Cell Longev* 2017;2017:5293258

58 Behnke V, Wolf A, Langmann T. The role of lymphocytes and phagocytes in age-related macular degeneration (ARMD). *Cell Mol Life*

Sci 2020;77(5):781-788

59 Cruz-Guilloty F, Perez VL. Defence against oxidative damage. *Nature* 2011;478(7367):42-43

60 Ambati J, Atkinson JP, Gelfand BD. Immunology of age-related macular degeneration. *Nature Reviews Immunology* 2013;13(6):438-451

61 Chen JJ, Wang WZ, Li QM. Increased Th1/Th17 responses contribute to low-grade inflammation in age-related macular degeneration. *Cell Physiol Bio* 2017;44(1):357-367

62 Liu BY, Wei L, Meyerle C, *et al.* Complement component C5a promotes expression of IL-22 and IL-17 from human T cells and its implication in age-related macular degeneration. *J Transl Med* 2011;9:1-12

63 Alivand MR, Sabouni F, Soheili ZS. Probable chemical hypoxia effects on progress of CNV through induction of promoter CpG demethylation and overexpression of IL17RC in human RPE cells. *Curr Eye Res* 2016;41(9):1245-1254

64 Coughlin B, Schnabok G, Joseph K, *et al.* Connecting the innate and adaptive immune responses in mouse choroidal neovascularization via the anaphylatoxin C5a and $\gamma\delta$ T-cells. *Sci Rep* 2016;6:23794

65 Nassar K, Grisanti S, Elfar E, *et al.* Serum cytokines as biomarkers for age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015;253(5):699-704