

眼部慢性移植物抗宿主病的病理及发病机制研究进展

庞彩红¹, 陈丹娜², 庞燕华²

引用: 庞彩红, 陈丹娜, 庞燕华. 眼部慢性移植物抗宿主病的病理及发病机制研究进展. 国际眼科杂志, 2024, 24(6): 895-898.

基金项目: 广东省基础与应用基础研究基金项目 (No. 2022A1515220122); 广东医科大学青年科研培育基金项目 (No. GDMUQ2022033)

作者单位:¹ (524000) 中国广东省湛江市, 广东医科大学;
² (524000) 中国广东省湛江市, 广东医科大学附属眼科医院

作者简介: 庞彩红, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼底病。

通讯作者: 庞燕华, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 眼科教研室副主任, 研究方向: 眼底病. 1049371818@qq.com

收稿日期: 2023-10-12 修回日期: 2024-04-23

摘要

异基因造血干细胞移植 (allo-HSCT) 是许多血液系统恶性肿瘤和严重免疫缺陷的一种治疗方法, 而慢性移植物抗宿主病 (cGVHD) 是移植后主要并发症之一, 严重影响了患者的生活质量。cGVHD 可攻击眼部的所有靶组织, 比较多见的是泪腺、眼睑、结膜、角膜、角膜缘和睑板腺等, 其病理生理过程为炎症反应和纤维化。尽管现在许多国内外的研究者逐步开始了对该病深入的探索并获得了很多的新发现, 但其病理、发病机制仍未完全清楚, 并且目前无统一、有效的治疗方法。临床上对于该病的治疗通常是在已出现症状的时候, 此时靶组织很可能发生了不可逆、永久性的损害, 从而造成迁延难治的局面。因此文章主要对近年来眼部 cGVHD 的病理及发病机制的研究进展进行阐述, 以期对该病的治疗方案提供新的指导。

关键词: 眼部移植物抗宿主病; 造血干细胞移植; 纤维化; 发病机制

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2024.6.10

Research progress on pathology and pathogenesis of chronic ocular graft - versus - host disease

Pang Caihong¹, Chen Danna², Pang Yanhua²

Foundation items: Guangdong Provincial Basic and Applied Basic Research Fund Project (No. 2022A1515220122); Guangdong Medical University Youth Research Fund Project (No. GDMUQ2022033)

¹Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, Guangdong Province, China; ²Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, Guangdong Province, China

Correspondence to: Pang Yanhua. Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang

524000, Guangdong Province, China. 1049371818@qq.com

Received: 2023-10-12 Accepted: 2024-04-23

Abstract

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is a treatment for many malignant tumors of blood system and severe immunodeficiency, and chronic graft-versus-host disease (cGVHD) is one of the major complications after transplantation, which seriously affects the life quality of patients. The cGVHD can attack all the target tissues of the eye. The more common ones are lacrimal gland, eyelid, conjunctiva, cornea and limbus, meibomian gland, etc. The pathophysiological process is inflammation and fibrosis. Although many researchers at home and abroad have gradually begun to explore the disease and obtained many new findings, its pathology and pathogenesis are still not fully understood, and there is no unified and effective treatment. Clinically, the treatment of the disease is usually when symptoms have appeared. At this time, the target tissue is likely to have irreversible and permanent damage, resulting in a protracted and refractory situation. Therefore, this thesis mainly clarifies the research progress of the pathology and pathogenesis of ocular cGVHD in recent years, in order to provide new guidance for the treatment of the disease.

KEYWORDS: ocular graft - versus - host disease; hematopoietic stem cell transplantation; fibrosis; pathogenesis

Citation: Pang CH, Chen DN, Pang YH. Research progress on pathology and pathogenesis of chronic ocular graft - versus - host disease. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2024, 24(6): 895-898.

0 引言

慢性移植物抗宿主病 (chronic graft - versus - host disease, cGVHD) 指源于供者的淋巴细胞在移植后受者重建供者免疫的过程中, 攻击受者脏器而产生的一系列临床病理综合征, 可分为经典型 cGVHD 和重叠综合征, 是移植后主要并发症之一, 其发生率很高, 甚至可达到 30% - 70%^[1-2]。cGVHD 是一种比较复杂的可累及全身任何一个或多个器官的疾病, 常累及的是肺、肝脏、眼睛、口腔、皮肤、毛发、指甲、生殖器、胃肠道、关节筋膜或骨关节等^[3-4]。

目前对于眼部 cGVHD 的发病机制仍不能阐释清楚, 并且缺乏特效治疗手段, 其病程迁延持久, 对患者的生活质量及日常能够活动能力造成极大的影响, 同时随着移植体系完善, 患者生存时间延长, 对生活质量也有了更高的要求, 因此重视眼部 cGVHD 的防治亟不可待。现在临床

上该病临床表现较重,治疗效果不理想,因此本文将着重阐述近年来眼部 cGVHD 在靶组织上的病理改变、发病机制的研究进展,以帮助我们寻找更有效的治疗方法。

1 眼部 cGVHD 的病理改变

目前,关于 cGVHD 相关的眼部并发症的研究有限,主要是检查眼表的临床变化以及这些组织的病理学变化,而眼部 cGVHD 的病理生理以及导致该疾病的细胞和分子机制仍有待挖掘。cGVHD 患者的眼部病理表现为受累器官组织继发于上皮细胞坏死愈合过程中的纤维化。对于异基因造血干细胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT) HSCT 术后的患者,大约 40%~60% 会出现干眼,并且严重影响日常生活^[5]。有研究发现,cGVHD 相关干眼患者在眼睑、结膜、泪腺、睑板腺等组织的主要病理生理表现为慢性炎症和过度纤维化,这是 cGVHD 相关干眼患者的独特表现,在中重度干眼患者中均未发现这种表现^[6]。下文会对眼部 cGVHD 靶组织的病理改变进行逐一阐述。

1.1 泪腺 Ogawa 等^[7]发现 cGVHD 患者泪腺的病理特征是 CD34⁺ 间质成纤维细胞数量增加和腺体间质的显著纤维化,且在重度干眼患者中比在轻度干眼患者中更为明显。此外,细胞外基质中新合成的胶原纤维的存在以及成纤维细胞中生长旺盛的粗面内质网等都提示了泪腺细胞外存在活跃的基质成分。电子显微照片显示了 cGVHD 患者泪腺中血管、导管和小叶的基底层多层且增厚;然而,这些表现很少能在干燥综合征 (Sjögren syndrome, SS) 患者的泪腺中观察到。以上的病理检查显示 cGVHD 的组织学特征在不同组织上有其特异性,未来需要大量前瞻性研究验证眼部 cGVHD 的靶向组织的特征性损害,以达到该病的指导治疗。

1.2 眼睑 有研究发现眼睑活检显示真皮和表皮交界处淋巴细胞浸润,表皮细胞空泡化,并观察到星状细胞,也就是表皮角化细胞凋亡周围的淋巴细胞^[8]。我们还发现基底角化细胞凋亡。所有这些表现都为 cGVHD 引起的皮炎提供了证据。通过探讨眼部 cGVHD 的眼睑指标评估,有研究者首次描述了眼部 cGVHD 和眼睑皮肤松弛有着一定的关联^[9]。这一方面可能与全身基础疾病相关,基于全身炎症介导,弹性纤维分解酶活性增加,从而引起组织的弹性纤维破坏;另一方面,cGVHD 本身引起的眼表炎症也可能通过增加眼睑等软组织中弹性蛋白的降解率,最终导致眼睑皮肤松弛综合征的发生。对应的是,眼部 cGVHD 患者的基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 是一种公认的弹力分解蛋白酶,最近也被证明了其降解率会增加。因此,或许可以建议将眼睑皮肤松弛的检查作为接受 HSCT 患者眼表检查的一部分。

1.3 角膜和角膜缘 除眼睑的病理改变外,也有研究者建立了小鼠眼部 cGVHD 模型,并首次描述了涉及角膜和角膜缘的组织病理学特征,这些特征可能在眼水平上对该疾病的生理病理起作用。边缘上皮表现出与角膜上皮相同的组织学特征,在 10 个活检中至少有 8 个存在染色质团块和核固缩,这表明前者也存在卫星状、细胞空泡化、凋亡小体以及角膜间质水肿的表现。He 等^[10]发现了 cGVHD 相关干眼患者与移植术后无眼部 cGVHD 相关干眼患者在共聚焦显微镜的表现各异,前者角膜中央及角膜缘的树突状细胞 (dendritic cells, DCs) 和球状免疫细胞 (globular immune cells, GICs) 数量增加,神经纤维密度降低,这些都

提示了 cGVHD 相关干眼患者的 DCs 和 GICs 在眼部可能有着更为严重的浸润,边缘性角膜炎的发病机制可能与其相关。

1.4 睑板腺 以往人们着重描述 cGVHD 泪腺等病理生理改变,近年来人们对睑板腺损伤开始逐渐深入研究。睑板腺功能障碍 (meibomian gland dysfunction, MGD) 是眼部 cGVHD 的第二大常见并发症。有报道称,眼部 cGVHD 的 MGD 患病率为 47.8%^[11]。有研究者通过比较移植术后有无出现眼部 cGVHD 组间睑板腺腺泡单位密度 (MGAUD)、睑板腺泡最长直径 (MGALD)、睑板腺泡最短直径 (MGASD) 等分析睑板腺纤维化严重程度。也有研究者在体内共聚焦显微镜和显微摄影技术发现了眼部 cGVHD 患者睑板腺的纤维化,但在普通干眼患者中却未观察到该表现。眼部 cGVHD 患者较普通干眼患者症状更重,这可能与睑板腺纤维化有关。所以睑板腺纤维化越明显,眼表的临床表现可能越严重^[12]。另外有报道称,在 cGVHD 皮肤病变中,位于皮脂管开口下方的毛囊凸起被供体 T 细胞破坏^[13]。眼部 cGVHD 可发生因假膜供体淋巴细胞或供体巨噬细胞攻击受体上皮而导致的黏膜水泡形成。类似的致病过程可能导致受体睑板上皮的孔口、导管、小管或腺泡出现继发性纤维化、闭塞和睑板腺各种结构的黏连。

1.5 结膜 结膜是眼部 cGVHD 的靶组织之一,而黏膜的共同特征是存在微绒毛,可见于结膜上皮细胞、小肠肠细胞和肺支气管细胞。微绒毛参与分泌、吸收和细胞黏附,它们增加细胞的表面积。在结膜中,顶端上皮细胞上的微绒毛增加了可用于泪液黏附的表面积。有研究者通过光学显微镜、印象细胞学和免疫组织化学等检查发现了 cGVHD 患者结膜微绒毛的组织病理学特征,cGVHD 患者的结膜黏膜微绒毛在数量和形态上与 SS 和正常受试者有明显差异。cGVHD 中黏膜微绒毛的平均数量明显低于 SS 或正常标本,并且微绒毛明显更短,高宽比更小,并且 cGVHD 中分泌囊泡的平均数量也明显降低,跨膜黏蛋白更薄。以上发现可能是影响泪膜层稳定性及其对 cGVHD 相关干眼贡献的重要因素之一。也有研究者发现上睑结膜的中性粒细胞数量与角膜染色评分呈中度相关,与眼表临床参数中的结膜染色评分呈弱相关^[14]。此表明了上睑结膜的中性粒细胞不仅反映了眼部 cGVHD 的炎症状态,而且还可能影响眼表的临床表现,尤其是角膜的临床表现。

2 眼部 cGVHD 的发病机制

cGVHD 是导致炎症和疾病的相对较高的免疫效应机制与可能维持耐受性的较低抑制 (调节) 机制之间不平衡的最终结果,是供体的免疫系统将受体组织识别为外来组织而引起的一系列临床表现,可能的发病机制包括中枢和外周耐受缺失、细胞因子紊乱和自身抗体产生异常等^[15]。有研究者提出了 cGVHD 启动和发展的三阶段模型,包括早期炎症和组织损伤 (第 1 阶段)、慢性炎症和免疫失调 (第 2 阶段) 以及通常伴有纤维化的异常组织修复 (第 3 阶段)^[16],人们普遍认为,动物模型不能完全复制人类 cGVHD 的复杂表型和临床表现,目前的临床前模型也不能涵盖临床疾病状态的全部病理和免疫学特征。但是这些模型能促进人们对 cGVHD 病理生理学的理解,并且有助于促进有针对性的干预策略的测试,以预防或治疗 cGVHD。所以基于临床前小鼠模型和临床的相关数据^[17],将 cGVHD 的病理生理过程分为 3 个阶段:组织损

伤引起的早期炎症,慢性炎症引起的胸腺损伤及 B 细胞和 T 细胞免疫失调,最终导致组织纤维。

根据 cGVHD 的病理生理改变,近年来有大量研究者深入探究眼部 cGVHD 的发病机制,机制仍未完全明确,但总结眼表不同部位的潜在致病机制有助于了解眼部 cGVHD 的发生和发展,并有助于寻找新的治疗靶点和治疗途径。眼部 cGVHD 攻击位点主要在于泪腺、结膜、角膜和睑板腺,而眼部 cGVHD 的主要特征是 T 细胞介导的炎症损伤,这会导致相应眼组织损伤和进行性纤维化,并表现出各种临床特征。

2.1 泪腺 尽管人们正在着重研究泪腺周围导管区成纤维细胞,但活化的机制仍未明确。泪腺是眼部 cGVHD 的主要受累器官,供体 CD4⁺T 细胞和活化的 CD8⁺T 细胞浸润于泪腺的导管周围区域,T 细胞募集免疫细胞如巨噬细胞、抗原呈递细胞(APC)和其他 T 细胞,并募集和激活低表达的 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)和高表达的热休克蛋白(HSP)47,以及 II 类主要组织相容性复合体和共刺激分子^[18-20]的 CD34⁺基质成纤维细胞^[7,21-22],因此,具有高度迁移性和侵袭性的成纤维细胞可以促进导管周围区域及其周围过度的胶原蛋白组装。这些成纤维细胞受到巨噬细胞、T 细胞和衰老的影响,也可能合成过多的异常胶原蛋白和细胞外基质成分,导致泪腺纤维化。Fukui 等^[23]假设 VAMP8 的表达降低会影响泪腺上皮细胞中分泌性小泡的胞吐作用,从而导致干眼。目前仍需进一步探究 VAMP8 与干眼的关系。总的来说,在眼部 cGVHD 中,这些改变最终会导致干燥和角膜结膜干燥症。另外,表达 HSP47 的成纤维细胞在泪腺纤维化中起着关键作用。通过抑制成纤维细胞中 HSP47 的表达来减少胶原合成可能有助于抗纤维化作用。

2.2 角膜 眼部 cGVHD 患者泪腺睑板腺和眼睑的严重炎症反应和纤维化常继发角膜并发症的发生,如点状角膜病变、丝状角膜炎、持续性上皮缺损、角膜溃疡甚至穿孔、愈合不良和圆锥角膜形成、角膜新生血管形成、角膜缘干细胞缺乏甚至继发感染^[24]。在多眼移植抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)动物模型中,角膜改变也可能表现为角膜上皮萎缩和坏死、上皮基底细胞空泡化和基质水肿,所有这些都可能与巨噬细胞、供体来源的 T 细胞浸润有关,炎症细胞因子和蛋白质水解酶,例如基质金属蛋白酶(MMP)^[8,25]。此外,与眼部 cGVHD 相关的炎症可能涉及所有更深的角膜层直至内皮细胞,而不仅仅是表面上皮细胞。在 allo-HSCT 之前,患者的内皮细胞密度(ECD)低于健康对照。据报道,SP/NK1R 通路可能与角膜内皮细胞数量的减少有关。由于发现 NK1R 与眼部 cGVHD 相关,Lasagni 等^[26]发现用局部给药的福沙匹坦抑制 SP-NK1R 轴可显著改善眼部 cGVHD 的临床过程。Fosaprepitant 不仅降低了角膜荧光素染色评分(降低 72%),还降低了结膜和泪腺的炎症,这表明 NK1R 是一种新颖且有前途的药物靶点,可调节眼部 cGVHD 中的免疫失调。尽管如此,现在还需要更多的研究来阐明导致角膜内皮细胞丢失的确切机制。

2.3 睑板腺 尽管 MGD 的发病机制仍不明确,但在眼部 cGVHD 中显示了睑板腺的一些形态和功能改变。眼部 cGVHD 的特征是导管上皮由于淋巴细胞聚集导致的破坏,由于淋巴细胞浸润或假膜形成导致的上皮细胞脱落,以及最终广泛的睑板腺孔口、小管、导管和腺泡周围纤维

化^[27-30]。睑板腺的缺失会降低睑板腺的数量和质量,从而导致睑板腺脂质分泌异常、泪膜不稳定和泪膜破裂时间缩短,甚至角膜和结膜发生变化。然而,目前还缺乏合适的动物模型来探索睑板腺参与眼部 cGVHD 的相关机制,寻找特异性治疗靶点。

2.4 眼睑和结膜 He 等^[31]建立硬皮病 cGVHD 小鼠动物模型,评估小鼠模型的眼表特征和泪膜参数,最终得出较正常对照组,cGVHD 小鼠结膜中杯状细胞和微绒毛的密度更小,微绒毛较短。同时,免疫组织化学研究表明,结膜和眼睑组织中 CD45、CD4 和 CD8 细胞的表达较对照组更高。这个模型很好地重现了人类 cGVHD 的眼部表现,也为研究慢性眼移植抗宿主病的发病机制和治疗机制提供参考依据。另外,有研究表明^[14]中性粒细胞可能参与 cGVHD 的局部病理生理学,可能与 cGVHD 中眼表的临床表现和炎症状态相关。王亿宁等^[32]通过结膜印迹细胞学染色(conjunctival impression cytology, CIC)观察结膜杯状细胞与结膜上皮细胞,发现 cGVHD 患者有不同程度的鳞状上皮化生、杯状细胞密度减少,这些可能是影响泪膜层稳定性的重要因素,并且杯状细胞的密度可能反映了眼表面的整体健康状况。因此,对于 allo-HSCT 术后于眼科随访的患者,建议应对其进行 CIC 检查,进一步评估其眼表状态。

2.5 眼部 cGVHD 的生物标志物 另外,此前多项研究已将泪液细胞因子/趋化因子、脂质代谢物和蛋白质确定为潜在目标生物标志物,可用作眼部和全身疾病的诊断、预后和监测工具。特别是,发现 IL-1、IL-2、IL-6、IL-8、IL-10、IL-17、IP-10/CXCL-10、ICAM-1、TNF- α 、EGF、淋巴毒素- α (LT- α)、E-选择素(CD62E)、B 细胞活化因子(BAFF)和 neuropilin-1 可被视为用于预测、诊断和预后的眼部 cGVHD 生物标志物^[33-38]。除了它们的临床效用外,这些生物标志物还可以识别潜在的治疗机制和生物靶点。

3 小结与展望

眼部 cGVHD 可累及眼部所有结构,最多见是结膜、角膜、泪腺和睑板腺等,其本质上就是免疫介导的炎症反应和纤维化疾病,该病病程迁延且治疗棘手,若能明确眼部靶组织的发病机制,在此基础上进行针对性治疗,或许可以探索出更为理想的治疗方案,从而提升患者的生活质量。因此摸索眼部靶组织的病理改变和发病机制有着极其重要的意义,但现在国内外对此病的研究还是有限的,我们仍需要深入研究眼部 cGVHD 的相关机制,寻找有特异性的治疗靶点,制定有效的诊断、治疗策略。随着患者的生存时间延长,对生活质量的要求提高,我们渴求有效且满意的治疗方法。而基于机制的治疗方法可能效果更明显,未来需进一步对眼部 cGVHD 相关致病机制的阐明和研究,从源头上发现问题、解决问题。虽然现在已经有部分治疗策略被证明是有效,但治疗通常在患者已经出现症状的阶段,此时对睑板腺和结膜组织的损伤可能是永久性、不可逆的。因此,倡导预防为主、早期诊断、早期干预同样尤为重要。

参考文献

[1] Xu LP, Chen H, Chen J, et al. The consensus on indications, conditioning regimen, and donor selection of allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematological diseases in China—recommendations from the Chinese Society of Hematology. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1): 33.

- [2] Wang Y, Chen H, Chen J, et al. The consensus on the monitoring, treatment, and prevention of leukemia relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in China. *Cancer Lett*, 2018,438:63-75.
- [3] Mays JW, Fassil H, Edwards DA, et al. Oral chronic graft-versus-host disease: current pathogenesis, therapy, and research. *Oral Dis*, 2013,19(4):327-346.
- [4] Zhou H, Guo M, Bian CJ, et al. Efficacy of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in the treatment of sclerodermatous chronic graft-versus-host disease: clinical report. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2010,16(3):403-412.
- [5] Riemens A, Te Boome LC, Kalinina Ayuso V, et al. Impact of ocular graft-versus-host disease on visual quality of life in patients after allogeneic stem cell transplantation: questionnaire study. *Acta Ophthalmol*, 2014,92(1):82-87.
- [6] Ogawa Y. Sjögren's syndrome, non-sjögren's syndrome, and graft-versus-host disease related dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018,59(14):DES71-DES79.
- [7] Ogawa Y, Yamazaki K, Kuwana M, et al. A significant role of stromal fibroblasts in rapidly progressive dry eye in patients with chronic GVHD. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001,42(1):111-119
- [8] Pérez RL, Pérez-Simón JA, Caballero-Velazquez T, et al. Limbus damage in ocular graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2011,17(2):270-273.
- [9] Giannaccare G, Bernabei F, Pellegrini M, et al. Eyelid metrics assessment in patients with chronic ocular graft versus-host disease. *Ocul Surf*, 2019,17(1):98-103.
- [10] He JL, Ogawa Y, Mukai S, et al. *In vivo* confocal microscopy evaluation of ocular surface with graft-versus-host disease-related dry eye disease. *Sci Rep*, 2017,7(1):10720.
- [11] Ogawa Y, Okamoto S, Wakui M, et al. Dry eye after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Ophthalmol*, 1999,83(10):1125-1130.
- [12] Kheirhah A, Coco G, Satitpitakul V, et al. Subtarsal fibrosis is associated with ocular surface epitheliopathy in graft-versus-host disease. *Am J Ophthalmol*, 2018,189:102-110.
- [13] Sale GE, Beauchamp MD, Akiyama M. Parafollicular bulges, but not hair bulb keratinocytes, are attacked in graft-versus-host disease of human skin. *Bone Marrow Transplant*, 1994,14(3):411-413
- [14] Byun YS, Yoo YS, Kang MJ, et al. Marked infiltration of neutrophils at the upper palpebral conjunctiva in patients with chronic graft-versus-host disease. *Ocul Surf*, 2019,17(2):295-302.
- [15] 王茜茜, 张荣莉, 韩明哲. 慢性移植抗宿主病发病机制研究进展. *中华血液学杂志*, 2017,38(2):167-171.
- [16] Cooke KR, Luznik L, Sarantopoulos S, et al. The biology of chronic graft-versus-host disease: a task force report from the national institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017,23(2):211-234.
- [17] 中华医学会血液学分会造血干细胞应用学组, 中国抗癌协会血液病转化委员会. 慢性移植抗宿主病(cGVHD)诊断与治疗中国专家共识(2021年版). *中华血液学杂志*, 2021,42(4):265-275.
- [18] Ogawa Y, Razzaque MS, Kameyama K, et al. Role of heat shock protein 47, a collagen-binding chaperone, in lacrimal gland pathology in patients with cGVHD. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007,48(3):1079-1086.
- [19] Ogawa Y, Morikawa S, Okano H, et al. MHC-compatible bone marrow stromal/stem cells trigger fibrosis by activating host T cells in a scleroderma mouse model. *eLife*, 2016,5:e09394.
- [20] Yamane M, Ogawa Y, Mukai S, et al. Functional role of lacrimal gland fibroblasts in a mouse model of chronic graft-versus-host disease. *Cornea*, 2018,37(1):102-108.
- [21] Ogawa Y, Kuwana M. Dry eye as a major complication associated with chronic graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Cornea*, 2003,22(7 Suppl):S19-S27.
- [22] Ogawa Y, Kuwana M, Yamazaki K, et al. Periductal area as the primary site for T-cell activation in lacrimal gland chronic graft-versus-host disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003,44(5):1888-1896.
- [23] Fukui M, Ogawa Y, Mukai S, et al. Reduced expression of VAMP8 in lacrimal gland affected by chronic graft-versus-host disease. *J Ophthalmol*, 2017,2017:1639012.
- [24] Giannaccare G, Pellegrini M, Taroni L, et al. Corneal biomechanical alterations in patients with chronic ocular Graft Versus-Host Disease. *PLoS One*, 2019,14(4):e0213117.
- [25] Herretes S, Ross DB, Duffort S, et al. Recruitment of donor T cells to the eyes during ocular GVHD in recipients of MHC-matched allogeneic hematopoietic stem cell transplants. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015,56(4):2348-2357.
- [26] Lasagni VRM, Bonelli F, Atay A, et al. Topical neurokinin-1 receptor antagonist Fosaprepitant ameliorates ocular graft-versus-host disease in a preclinical mouse model. *Exp Eye Res*, 2021,212:108825.
- [27] Yang F, Hayashi I, Sato S, et al. Eyelid blood vessel and meibomian gland changes in a sclerodermatous chronic GVHD mouse model. *Ocul Surf*, 2022,26:328-341.
- [28] Perez VL, Mousa HM, Soifer M, et al. Meibomian gland dysfunction: a route of ocular graft-versus-host disease progression that drives a vicious cycle of ocular surface inflammatory damage. *Am J Ophthalmol*, 2023,247:42-60.
- [29] Appenteng Osae E, Steven P. Meibomian gland dysfunction in ocular graft vs. host disease: a need for pre-clinical models and deeper insights. *Int J Mol Sci*, 2021,22(7):3516.
- [30] Ban Y, Ogawa Y, Ibrahim OMA, et al. Morphologic evaluation of meibomian glands in chronic graft-versus-host disease using *in vivo* laser confocal microscopy. *Mol Vis*, 2011,17:2533-2543
- [31] He JL, Yamane M, Shibata S, et al. Ocular surface and tear film characteristics in a sclerodermatous chronic graft-versus-host disease mouse model. *Cornea*, 2018,37(4):486-494.
- [32] 王屹宁, 李德鹏, 张玲, 等. 异基因造血干细胞移植患者泪液中 IL-36 的表达情况及其与眼表微环境的相关性分析. *国际眼科杂志*, 2023,23(7):1173-1178.
- [33] Shen Z, Ma J, Peng RM, et al. Biomarkers in ocular graft-versus-host disease: implications for the involvement of B cells. *Transplant Cell Ther*, 2022,28(11):e1-e7.
- [34] Hu BH, Qiu Y, Hong J. Tear cytokine levels in the diagnosis and severity assessment of ocular chronic graft-versus-host disease (GVHD). *Ocul Surf*, 2020,18(2):298-304.
- [35] Nair S, Vanathi M, Mahapatra M, et al. Tear inflammatory mediators and protein in eyes of post allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients. *Ocul Surf*, 2018,16(3):352-367.
- [36] Cocho L, Fernández I, Calonge M, et al. Prehematopoietic stem cell transplantation tear cytokines as potential susceptibility biomarkers for ocular chronic graft-versus-host disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017,58(11):4836-4846.
- [37] Jung JW, Han SJ, Song MK, et al. Tear cytokines as biomarkers for chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015,21(12):2079-2085.
- [38] 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.