

干眼症患者结膜上皮细胞及泪液中 CCL1、miR-21-5p 表达及临床意义

李霞, 张茂菊*

(恩施土家族苗族自治州中心医院眼科中心, 湖北 恩施 445099)

摘要: **目的** 分析干眼症患者结膜上皮细胞及泪液中趋化因子 C-C-基元配体 1 (CCL1)、微小 RNA (miR)-21-5p 表达水平及其临床意义。 **方法** 以恩施土家族苗族自治州中心医院收治的 118 例干眼症患者作为干眼组, 92 例体检健康者作为对照组; 根据病情严重程度将干眼组分为轻度组 (39 例)、中度组 (46 例) 及重度组 (33 例)。收集 2 组对象结膜上皮细胞及泪液并检测 CCL1、miR-21-5p 表达水平, 比较 2 组 CCL1、miR-21-5p 表达水平以及泪膜破裂时间 (BUT) 值、泪液分泌试验 (SIT) 值、角膜荧光素染色 (CFS) 评分差异。分析 CCL1、miR-21-5p 表达水平与 SIT 值、BUT 值、CFS 评分的相关性。受试者工作特征曲线 (ROC) 分析 CCL1、miR-21-5p 诊断干眼症的效能。 **结果** 干眼组患者结膜上皮细胞中 CCL1、miR-21-5p 表达水平为 (353.26±70.45) ng/L、1.67±0.38, 显著高于对照组的 (263.16±49.27) ng/L、1.01±0.12 ($P<0.05$); 干眼组泪液中 CCL1、miR-21-5p 表达水平为 (265.29±55.90) ng/L、1.45±0.28, 显著高于对照组的 (189.71±32.56) ng/L、0.98±0.13 ($P<0.05$)。干眼组患者 SIT 值、BUT 值低于对照组, CFS 评分高于对照组 ($P<0.05$)。轻度组、中度组、重度组结膜上皮细胞、泪液 CCL1、miR-21-5p 表达水平及 CFS 评分逐次升高, SIT 值、BUT 值逐次降低 ($P<0.05$)。相关性分析显示, 结膜上皮细胞及泪液中 CCL1 与 miR-21-5p 表达水平呈正相关 ($r=0.706, 0.752, P=0.000$), 结膜上皮细胞及泪液 CCL1、miR-21-5p 与 SIT 值、BUT 值呈显著负相关, 与 CFS 评分呈正相关 ($P<0.05$)。结膜上皮细胞 CCL1、miR-21-5p 以及 CCL1 联合 miR-21-5p 诊断干眼症的价值分别为 0.850、0.869、0.937。泪液 CCL1、miR-21-5p 以及 CCL1 联合 miR-21-5p 诊断干眼症的价值分别为 0.907、0.881、0.964。 **结论** 干眼症患者结膜上皮细胞及泪液中 CCL1、miR-21-5p 表达水平均升高, CCL1、miR-21-5p 均与病情以及 SIT 值、BUT 值、CFS 评分有关, 联合检测结膜上皮细胞或泪液 CCL1、miR-21-5p 表达水平有助于干眼症的辅助诊断。

关键词: 干眼症; C-C-基元配体 1; 微小 RNA-21-5p; 结膜上皮细胞; 泪液; 诊断

中图分类号: R777.34 **文献标志码:** A **文章编号:** 2096-3882(2023)08-0613-07

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3882.2023.08.012

Expression and clinical significance of CCL1 and miR-21-5p in conjunctival epithelial cells and tears of patients with dry eye

LI Xia, ZHANG Maoju*

(Eye Center of Enshi Tujia and Miao Autonomous Prefecture Central Hospital, Enshi, Hubei Province, 445099, China)

Abstract: **Objective** The expression levels of chemokine C-C-Motif Ligand 1 (CCL1) and microRNA (miR)-21-5p in conjunctival epithelial cells and tears of patients with dry eye were detected to analyze their clinical significance. **Methods** A total of 118 patients with dry eye in Enshi Tujia and Miao Autonomous Prefecture Central Hospital were gathered as the dry eye group, and 92 healthy subjects were gathered as the control group. According to the severity of the disease, dry eye patients were divided into mild group (39 cases), moderate group (46 cases) and severe group (33 cases). Collect conjunctival epithelial cells and tears from two groups of subjects and detect the expression levels of CCL1 and miR-21-5p. Compare the expression levels of CCL1 and miR-21-5p, as well as the tear break-up time (BUT), tear secretion test (SIT), and corneal fluorescence staining (CFS) scores between the two groups. The

基金项目:恩施州医疗卫生类指导性项目 (JCY2019000006)

* 通信作者, E-mail: 541853721@qq.com

correlation of CCL1 and miR-21-5p expression levels with SIT value, BUT value and CFS score was analyzed. The efficacy of CCL1 and miR-21-5p in the diagnosis of dry eye was analyzed by receiver operating characteristic curve (ROC). **Results** The expression levels of CCL1 and miR-21-5p in the conjunctival epithelial cells of the dry eye group were (353.26±70.45) ng/L, 1.67±0.38, which were obviously higher than those in the control group (263.16±49.27) ng/L, 1.01±0.12 ($P<0.05$); the expression levels of CCL1 and miR-21-5p in tears of the dry eye group were (265.29±55.90) ng/L, 1.45±0.28, which were obviously higher than those of the control group (189.71±32.56) ng/L, 0.98±0.13 ($P<0.05$). The SIT value and BUT value of the dry eye group were lower than control group, and the CFS score was higher than control group ($P<0.05$). The expression levels of CCL1 and miR-21-5p in conjunctival epithelial cells, tears and CFS score increased gradually, while the SIT value and BUT value decreased gradually in the mild, moderate and severe groups ($P<0.05$). Correlation analysis showed that CCL1 was positively correlated with the expression level of miR-21-5p in conjunctival epithelial cells and tear fluid ($r = 0.706, 0.752, P = 0.000$). Conjunctival epithelial cells and tears CCL1 and miR-21-5p were obviously inversely correlated with SIT value and BUT value, and directly correlated with CFS score ($P<0.05$). The values of CCL1, miR-21-5p, and CCL1 combined with miR-21-5p in conjunctival epithelial cells in the diagnosis of dry eye were 0.850, 0.869, and 0.937, respectively. The values of CCL1, miR-21-5p, and CCL1 combined with miR-21-5p in tear in the diagnosis of dry eye were 0.907, 0.881, and 0.964, respectively. **Conclusions** The expression levels of CCL1 and miR-21-5p in conjunctival epithelial cells and tears of patients with dry eye were increased, and CCL1 and miR-21-5p were related to the disease, SIT value, BUT value and CFS score. The combined detection of the expression levels of CCL1 and miR-21-5p in conjunctival epithelial cells or tears was helpful for the auxiliary diagnosis of dry eye.

Key words: dry eye; chemokine C-C-Motif Ligand 1; microRNA-21-5p; conjunctival epithelial cells; tear fluid; diagnosis

干眼症是一种以眼睛干涩、不适、烧灼感、疼痛为特征的慢性眼部疾病^[1]。虽然干眼症的症状通常较轻,但它可能会导致眼表损伤,造成结膜杯状细胞丢失,黏蛋白 5AC (mucin 5AC, MUC5AC) 分泌下降,以及上皮细胞死亡^[2]。干眼症还可能导致点状上皮病变、丝状角膜炎、边缘性角膜炎和视力损害^[2]。干眼症具体致病机制尚未明确,但以往研究证实,炎症反应参与干眼症的发生和发展^[3]。因此,解析干眼症具体致病机制对实现临床药物治疗及早期诊断有重要意义。趋化因子 C-C-基元配体 1 (chemokine C-C-motif ligand 1, CCL1) 是聚集在 17 号染色体 q 臂上的几个趋化因子基因之一,属于 CC 家族,由活化 T 细胞分泌,并与趋化因子 CC 基序受体 8 结合,已被证明参与免疫调节和炎症过程^[4]。一项有关干燥综合征 (sjogren's syndrome, SS) 的研究显示,SS 儿童唾液中 CCL1 相较于正常健康儿童显著升高^[5]。人微小 RNA (microRNA, miR)-21-5p 属于 miR-21 家族成员,已被证明与许多疾病中炎症反应有关^[6]。一项实验性自身免疫性葡萄膜视网膜炎 (experimental autoimmune uveoretinitis, EAU) 的研究表明,miR-21-5p 在 EAU 小鼠中表达上调,抑制 miR-21-5p 的表达后发现白细胞介素 (interleukin, IL)-10 水平增加,而促炎细胞因子水平减少,从而减轻视网膜损伤^[7]。研究显示,miR-21-5p

可直接靶向 CCL1 参与调节神经性疼痛发生发展^[8]。本研究通过 TargetScan 网站分析发现,CCL1 与 miR-21-5p 存在结合位点,推测 miR-21-5p 可能通过靶向 CCL1 调控炎症反应,进而参与干眼症发病过程;因此,通过检测干眼症患者中 CCL1、miR-21-5p 表达变化,并分析其临床意义,以期为临床干眼症的诊断以及分子机制解析提供新的研究点。

1 资料和方法

1.1 研究对象 将 2019 年 1 月至 2021 年 8 月恩施土家族苗族自治州中心医院收治的 118 例干眼症患者作为干眼组,男、女分别 56、62 例,平均年龄 (50.81±10.59) 岁。纳入标准:①符合干眼症相关诊断^[9];②自愿参加;③年龄 32~74 岁;④眼部无其他疾病,眼睑无异常。排除标准:①入组前 3 个月有眼部炎症史、影响眼泪分泌药物使用史;②伴有角膜化学伤;③既往眼部手术史;④合并先天性无泪症、先天性无泪腺;⑤有角膜移植史;⑥不配合取样及检查。本研究获恩施土家族苗族自治州中心医院伦理委员会批准 (AF/SC-07/01.0),受试者自愿参加。选取同期本院 92 例体检健康的志愿者作为对照组,均行眼科检查未见异常,性别构成为 42/50 (男/女),平均年龄 (51.28±11.72) 岁。

根据《2013 年干眼临床诊疗专家共识》^[10] 中干

眼分级标准将 118 例干眼症患者分为轻度组 (39 例)、中度组 (46 例) 及重度组 (33 例)。轻度:轻度主观症状,无角结膜荧光素染色;中度:中度主观症状,有角结膜荧光素染色;重度:重度主观症状,角结膜荧光素染色明显。主观症状依据眼表疾病指数量表^[11]评分评定,轻度主观症状为 13~22 分,中度主观症状为 23~32 分,重度主观症状≥33 分。

1.2 检测方法

1.2.1 样本采集 参照文献[12]中方法采集结膜上皮细胞及收集眼泪。结膜上皮细胞采集:用刀片刮取干眼组及对照组上睑结膜,放入冻存管,在-80℃贮存并统一检测。眼泪收集:所有受试者均先滴加 60 μl 灭菌后生理盐水于结膜囊,微微转动眼球,眼泪与生理盐水混合后,收集两眼分泌的泪液于冻存管,同样在-80℃贮存待用。

1.2.2 结膜上皮细胞及泪液中 CCL1、miR-21-5p 表达水平的检测 使用 miRNA 专用提取试剂(货号:WE1095,北京百奥莱博科技有限公司)从结膜上皮细胞及泪液中提取 miRNA,取 2 μg miRNA 按照逆转录试剂盒(货号:638315,北京 Takara 公司)得到 cDNA,然后使用定量染料(货号:638316,北京 Takara 公司)配制成 10 μl 反应体系,并在 Light Cycler 480 荧光定量仪(Roche Diagnostics 公司)进行分析。miR-21-5p 正向引物序列:5'-GCGCGTAGCTTATCAGACTGA-3',反向引物序列:5'-AGTGCAGGGTCCGAGGTATT-3',U6 内参基因上游引物序列:5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3',下游引物序列:5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3',采用 2^{-ΔΔCt}法计算 miR-21-5p 表达水平。引物由上海生工生物公司合成。CCL1 表达水平的检测采用夹心法酶联免疫吸附实验,试剂盒货号为 ZN2060,由北京百奥莱博科技有限公司提供,严格按照说明书操作。

1.2.3 指标的测定 泪膜破裂时间(break-up time, BUT)的测定:干眼组与对照组均于下睑结膜

囊中放入 1% 的荧光素钠纸,钴蓝光照射角膜,观察角膜上从瞬目到出现第 1 个斑点的时间,并将阳性定义为<10 s,重复 3 次。泪液分泌试验(schirmer test, SIT)检查:轻轻扒开下眼睑,眼球上翻并维持不动,将试纸放入 1/3 结膜囊内,5 min 后取出,记录试纸湿润长度,并将干眼定义为湿润长度<5 mm。角膜荧光素染色(corneal fluorescein staining, CFS)评分:向 2 组受试者结膜囊内滴加 1 μl 1% 荧光素溶液,冲洗后,钴蓝光照射角膜,观察 4 个不同象限荧光染色情况。

1.3 统计学分析 采用 SPSS24.0 软件分析数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验,3 组间为单因素方差分析,进一步两两比较为 SNK-*q* 法;计数资料以例(*n*)表示,使用 χ^2 检验;Pearson 系数分析 CCL1 与 miR-21-5p, CCL1、miR-21-5p 与 CFS 评分、SIT 值、BUT 值的相关性;受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析 CCL1、miR-21-5p 诊断干眼症的效能。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者结膜上皮细胞及泪液中 CCL1、miR-21-5p 表达水平比较 检测结膜上皮细胞和泪液中 CCL1、miR-21-5p 表达变化,结果显示,与对照组相比,干眼组患者结膜上皮细胞、泪液中 CCL1、miR-21-5p 表达水平显著升高(*P*<0.05)。见表 1。

2.2 2 组 BUT 值、SIT 值、CFS 评分比较 与对照组相比,干眼组患者 SIT 值、BUT 值显著降低, CFS 评分显著升高(*P*<0.05)。见表 2。

2.3 干眼症不同严重程度患者各指标比较 轻度组、中度组、重度组结膜上皮细胞、泪液 CCL1、miR-21-5p 表达水平及 CFS 评分逐次升高, SIT 值、BUT 值逐次降低(*P*<0.05)。见表 3。

表 1 2 组患者结膜上皮细胞、泪液中 CCL1、miR-21-5p 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	结膜上皮细胞		泪液	
		CCL1 (ng/L)	miR-21-5p	CCL1 (ng/L)	miR-21-5p
干眼组	118	353.26±70.45*	1.67±0.38*	265.29±55.90*	1.45±0.28*
对照组	92	263.16±49.27	1.01±0.12	189.71±32.56	0.98±0.13

与对照组比较: **P*<0.05

表 2 2 组 CFS 评分、SIT 值、BUT 值比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	CFS 评分(分)	SIT 值(mm)	BUT 值(s)
干眼组	118	5.48±1.26*	4.29±1.05*	5.17±0.72*
对照组	92	1.52±0.30	7.46±1.58	10.35±1.64

与对照组比较: * $P < 0.05$

表 3 干眼症不同严重程度患者各指标比较

来源	指标	轻度组	中度组	重度组
结膜上皮细胞	CCL1 (ng/L)	306.72±64.02	359.18±68.77*	400.01±80.39**
	miR-21-5p	1.35±0.32	1.68±0.36*	2.03±0.48**
泪液	CCL1 (ng/L)	229.16±44.93	256.87±52.73*	319.73±73.28**
	miR-21-5p	1.29±0.24	1.44±0.26*	1.65±0.36**
临床指标	CFS 评分(分)	4.72±1.05	5.57±1.21*	6.25±1.58**
	SIT 值(mm)	4.70±1.25	4.36±1.06*	3.71±0.80**
	BUT 值(s)	5.58±0.79	5.14±0.74*	4.73±0.61**

与轻度组比较: * $P < 0.05$; 与中度组比较: # $P < 0.05$

2.4 干眼组各指标间相关性分析 TargetScan 网站分析发现,miR-21-5p 与 CCL1 核酸序列存在结合位点,见图 1。进一步相关性分析显示,结膜上皮

细胞及泪液中 CCL1 与 miR-21-5p 表达水平呈正相关($r=0.706, 0.752, P=0.000$)。

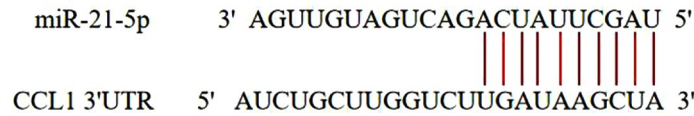


图 1 通过 TargetScan 预测 miR-21-5p 与 CCL1 的结合位点

结膜上皮细胞中 CCL1、miR-21-5p 与 CFS 评分呈正相关,与 SIT 值、BUT 值呈负相关($P < 0.05$)。

泪液中 CCL1、miR-21-5p 与 SIT 值、BUT 值呈显著负相关,与 CFS 评分呈正相关($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 干眼组各指标的相关性

指标	结膜上皮细胞				泪液			
	CCL1		miR-21-5p		CCL1		miR-21-5p	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
CFS 评分	0.526	0.018	0.593	0.037	0.604	0.006	0.620	0.015
SIT 值	-0.472	0.026	-0.517	0.014	-0.542	0.017	-0.538	0.006
BUT 值	-0.581	0.005	-0.543	0.031	-0.627	0.000	-0.615	0.028

2.5 泪液中 CCL1、miR-21-5p 诊断干眼症的 ROC 曲线 泪液中 CCL1、miR-21-5p 诊断干眼症的曲

线下面积分别为 0.907、0.881,CCL1 联合 miR-21-5p 诊断的曲线下面积为 0.964。见图 2、表 5。

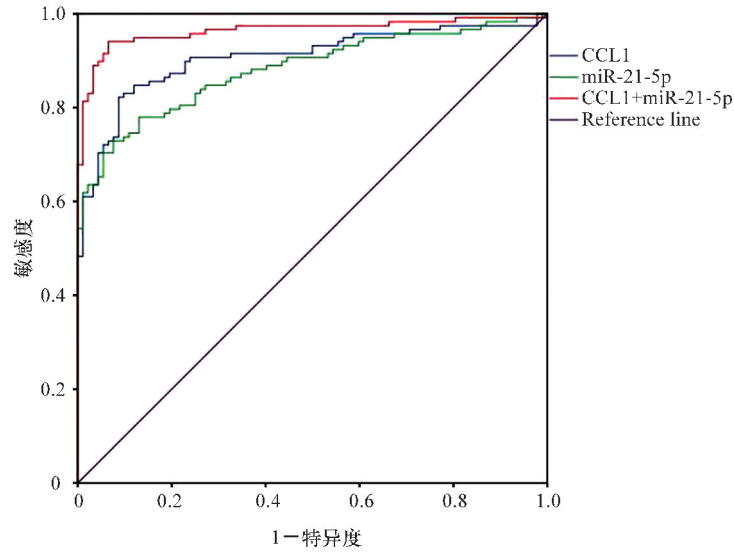


图2 泪液中 CCL1、miR-21-5p 诊断干眼症的 ROC 曲线

表5 泪液中 CCL1、miR-21-5p 诊断干眼症的效能

指标	曲线下面积	截断值	特异度 (%)	敏感度 (%)	95%CI
CCL1	0.907	220.51 ng/L	89.10	83.10	0.865~0.949
miR-21-5p	0.881	1.10	89.10	73.70	0.836~0.927
CCL1 联合 miR-21-5p	0.964	—	93.50	94.10	0.938~0.990

2.6 结膜上皮细胞 CCL1、miR-21-5p 诊断干眼症的 ROC 曲线 结膜上皮细胞 CCL1、miR-21-5p 诊断干眼症的曲线下面积分别为 0.850、0.869, 截断

值分别为 305.01 ng/L、1.26。CCL1 联合 miR-21-5p 诊断的曲线下面积为 0.937。见图 3、表 6。

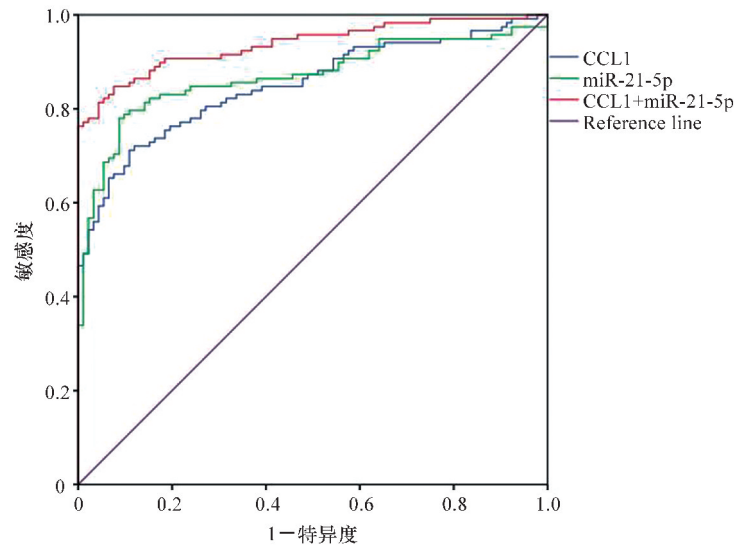


图3 结膜上皮细胞 CCL1、miR-21-5p 诊断干眼症的 ROC 曲线

表6 结膜上皮细胞 CCL1、miR-21-5p 诊断干眼症的效能

指标	曲线下面积	截断值	特异度(%)	敏感度(%)	95%CI
CCL1	0.850	305.01 ng/L	88.00	72.00	0.799~0.902
miR-21-5p	0.869	1.26	89.10	79.70	0.819~0.919
CCL1 联合 miR-21-5p	0.937	—	89.10	85.60	0.905~0.970

3 讨论

干眼症是由于泪液分泌不足、蒸发过多或泪液中成分异常而引起的眼部不适及视功能障碍,主要表现为眼部烧灼感、不适感、异物感及视力波动等^[13]。研究显示,中国60岁以上老年群体中约有34.40%患有干眼症,而我国干眼症整体患病率为17%^[14]。尽管干眼症的发病机制尚未明确,但多项研究表明“炎症恶性循环”在干眼症的发生和发展中起着核心驱动作用,包括泪膜不稳定、泪液高渗、角膜/结膜细胞凋亡以及促炎细胞因子水平升高^[15]。目前,临床尚缺乏干眼症的特异性诊断方法,故急需筛选有效的分子标志物以辅助临床诊断。

CCL1可由活化的单核细胞/巨噬细胞、T淋巴细胞和内皮细胞产生,能充当免疫细胞向炎症和损伤部位定向迁移的介质,已证实CCL1异常表达与慢性肺病、肺腺癌、支气管哮喘等多种疾病的发病过程有关^[16]。据报道,CCL1表达水平上调可抑制高血糖,并诱导炎症反应^[17]。胡晓京等^[16]的研究发现,支气管周围有大量炎性细胞浸润和聚集的大鼠肺组织中CCL1蛋白水平显著升高,而治疗后肺组织中CCL1蛋白明显减少。本研究结果显示,干眼组结膜上皮细胞CCL1表达水平异常升高,泪液中也同样检测到CCL1表达水平增加,提示CCL1异常表达可能与干眼症发生发展有关。结膜上皮细胞及泪液CCL1表达水平随病情加重而升高,说明CCL1表达水平与干眼症病情严重程度密切相关,其可能通过调节炎症反应参与干眼症发生发展过程,但其具体调控机制尚需明确。另有研究显示,CCL1是诊断儿童活动性结核病的生物标志物^[18]。本研究进一步分析CCL1诊断干眼症的效能,结膜上皮细胞中CCL1诊断干眼症的曲线下面积为0.850,泪液CCL1诊断的曲线下面积为0.907,提示CCL1对干眼症有较好的诊断价值,能够为临床干眼症的诊断提供辅助作用。

众所周知,miRNA通过调节靶基因表达参与炎症反应、细胞增殖等多种生理病理过程^[19]。干眼症

中miRNAs的异常表达也与发病过程密切相关,例如miR-146a-5在干眼症中下调表达,能抑制肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-1受体相关激酶1(interleukin 1 receptor-associated kinase 1, IRAK1)、IL-6的表达,以减轻干眼症的炎症反应^[20]。研究显示,miR-21-5p在2型糖尿病患者血清中呈高表达,miR-21-5p与炎性细胞因子[TNF- α 、IL-6、超敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)、IL-18]呈正相关^[21]。格雷夫斯眼病(Graves ophthalmopathy, GO)患者的眼眶成纤维细胞(orbital fibroblasts, OFs)中检测到miR-21表达水平增加,miR-21能够促进OFs增殖和分化并抑制细胞凋亡,从而导致眼外肌纤维化^[22]。本研究结果表明,干眼组患者泪液及结膜上皮细胞中miR-21-5p表达水平升高,提示miR-21-5p异常表达与干眼症发生发展有关;轻度组、中度组、重度组miR-21-5p表达水平逐次升高,说明miR-21-5p与干眼症病情严重程度有关,随着病情加重,miR-21-5p表达水平升高。另有报道miR-21-5p在EAU小鼠的视网膜中表达上调,抑制miR-21-5p,能在减少炎性因子IL-17、TNF- α 和干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)产生的同时增加抗炎因子IL-10的表达,从而减轻EAU小鼠的视网膜损伤和细胞凋亡,表明miR-21-5p可以作为治疗EAU和其他自身免疫性疾病的靶点^[7]。结合本研究结果推测,miR-21-5p水平升高可能通过促进炎性因子分泌,加重炎症反应,进而引起干眼症病情加重。本研究进一步绘制了miR-21-5p诊断干眼症的ROC曲线,结膜上皮细胞中miR-21-5p诊断干眼症的曲线下面积为0.869,泪液miR-21-5p诊断的曲线下面积为0.881,说明结膜上皮细胞及泪液miR-21-5p均对于干眼症有较高的诊断价值。

研究显示,miR-21-5p可直接靶向CCL1调控神经性疼痛疾病进展,而神经性疼痛也与炎症有关^[8]。本研究通过TargetScan网站分析发现miR-21-5p与CCL1存在核酸结合位点,且在结膜上皮细胞、泪液中二者呈正相关,提示miR-21-5p与

CCL1 可能在干眼症中存在相互作用, miR-21-5p 通过靶向 CCL1, 诱导炎性细胞因子聚集在眼部, 加重局部炎症反应, 导致干眼症发生发展, 但具体调控机制有待后续实验验证。此外, BUT 值、FST 评分以及 SIT 值是干眼症常用检测指标^[23]。本研究发现, 干眼组患者 SIT 值、BUT 值显著降低, CFS 评分显著升高, 这与蒋鹏飞等^[23]的研究结果一致。相关性分析显示, 结膜上皮细胞、泪液中 CCL1、miR-21-5p 表达水平均与 CFS 评分呈正相关, 与 SIT 值、BUT 值呈负相关, 提示 CCL1、miR-21-5p 有作为评估干眼症病情指标的潜能。为提高单一指标诊断效能, 将 CCL1 联合 miR-21-5p 诊断干眼症, 结膜上皮细胞及泪液中二者联合诊断的曲线下面积分别为 0.937、0.964, 提示将 CCL1、miR-21-5p 联合可明显提高干眼症诊断效能。

综上所述, 干眼症患者结膜上皮细胞及泪液中 CCL1、miR-21-5p 表达水平均升高, 二者呈正相关, 均与病情严重程度及 CFS 评分、SIT 值、BUT 值有关, 并对干眼症有较高的诊断价值, 可为临床干眼症诊断及发病机制的解析提供新的研究点。但本研究仍存在局限性, 未深入分析干眼症患者临床资料与检测指标 CCL1、miR-21-5p 的关系, 后期将完善设计方案, 整理病例临床资料, 以更好地明确 CCL1、miR-21-5p 与干眼症的关系。

参考文献:

- [1] 江江, 徐婷婷, 马应. 玻璃酸钠联合重组人表皮生长因子治疗老年性白内障术后干眼症的临床疗效分析[J]. 蚌埠医学院学报, 2021, 46(10): 1420-1424.
- [2] Wang S, Zhang H. Upregulation of the IL-33/ST2 pathway in dry eye[J]. Mol Vis, 2019, 25: 583-592.
- [3] 赵静, 薛思源, 王孙成, 等. 针刺对干眼症血清中炎症因子影响的随机对照试验[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(1): 250-252.
- [4] Chang R, Yi SL, Tan X, et al. MicroRNA-20a-5p suppresses IL-17 production by targeting OSM and CCL1 in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease[J]. Br J Ophthalmol, 2018, 102(2): 282-290.
- [5] Gomez Hernandez MP, Starman EE, Davis AB, et al. A distinguishing profile of chemokines, cytokines and biomarkers in the saliva of children with Sjögren's syndrome[J]. Rheumatology (Oxford), 2021, 60(10): 4765-4777.
- [6] Lu XH, Yu YJ, Tan SY. The role of the miR-21-5p-mediated inflammatory pathway in ulcerative colitis[J]. Exp Ther Med, 2020, 19(2): 981-989.
- [7] Shi L, Guo H, Li ZW, et al. Adenovirus-mediated down-regulation of miR-21-5p alleviates experimental autoimmune uveoretinitis in mice[J]. Int Immunopharmacol, 2019, 74: 105698.
- [8] Zhong L, Xiao W, Wang F, et al. miR-21-5p inhibits neuropathic pain development via directly targeting C-C motif ligand 1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-3[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(10): 16614-16623.
- [9] 刘祖国. 干眼的临床诊断与治疗亟待规范化和精细化[J]. 中华眼科杂志, 2017, 53(9): 641-644.
- [10] 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.
- [11] Lemp MA, Baudouin C, Baum J, et al. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007)[J]. Ocular Surface, 2007, 5(2): 75-92.
- [12] 罗志强, 张红升, 熊莹. Nrf2/HO-1/NQO1 在干眼症患者结膜上皮细胞及泪液中的表达及意义[J]. 实验与检验医学, 2021, 39(4): 798-801.
- [13] Rahman MM, Kim DH, Park CK, et al. Experimental models, induction protocols, and measured parameters in dry eye disease: focusing on practical implications for experimental research[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(22): 12102.
- [14] Zhang XY, Wang LZ, Zheng YL, et al. Prevalence of dry eye disease in the elderly: A protocol of systematic review and meta-analysis[J/OL]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(37): e22234.
- [15] Yu CQ, Chen P, Xu J, et al. hADSCs derived extracellular vesicles inhibit NLRP3 inflammasome activation and dry eye[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 14521.
- [16] 胡晓京, 邵素菊, 华金双, 等. 针灸“肺俞”“大椎”“风门”对哮喘大鼠肺组织中 CC 趋化因子配体 1、CC 趋化因子受体 8 表达的影响[J]. 针刺研究, 2020, 45(5): 363-367.
- [17] Cao GX, Chen B, Zhang X, et al. Human adipose-derived mesenchymal stem cells-derived exosomal microRNA-19b promotes the healing of skin wounds through modulation of the CCL1/TGF- β signaling axis[J]. Clin Cosmet Investig Dermatol, 2020, 13(1): 957-971.
- [18] Kumar NP, Hissar S, Thiruvengadam K, et al. Plasma chemokines as immune biomarkers for diagnosis of pediatric tuberculosis[J]. BMC Infect Dis, 2021, 21(1): 1055.
- [19] 植晓玲, 李菁菁, 顾纪生, 等. Cy5 光学分子信标的制备及乳腺癌 miRNA-21 的检测研究[J]. 徐州医科大学学报, 2022, 42(5): 375-380.
- [20] Yin L, Zhang MX, He TG, et al. The expression of miRNA-146a-5p and its mechanism of treating dry eye syndrome[J/OL]. J Clin Lab Anal, 2021, 35(1): e23571.
- [21] 蔡辉耀, 杨鑫娜, 陈丽君, 等. 2 型糖尿病患者血清 miR-21-5p 与肠道菌群失调及炎症状态的关系研究[J]. 中国病原生物学杂志, 2020, 15(11): 1344-1347, 1352.
- [22] Wei YK, Li N, Zhao L, et al. MicroRNAs and autoimmune-mediated eye diseases[J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 818.
- [23] 蒋鹏飞, 黎冬冬, 彭俊, 等. 干眼症患者泪液炎症因子与症状体征相关性研究[J]. 国际眼科杂志, 2020, 20(4): 699-702.

收稿日期: 2022-12-24 修回日期: 2023-04-24

本文编辑: 程春开