

Clinical Manifestations and Treatment of Ocular Graft-versus-host Disease

Gang Chen Yixiao Lei Renping Wu Xiulan Zou Cuicui Tang Lianghong Peng*

General Hospital of Southern Theatre Command, PLA, Guangzhou, Guangdong, 510010, China

Abstract

Graft-versus-host disease is a common complication after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. It affects multiple organ systems, including the eyes. The disease is divided into two types: acute and chronic graft-versus-host disease. In chronic graft-versus-host disease, as a common complication, ocular manifestations may involve the cornea, lacrimal glands, conjunctivitis, and eyelids. The main symptoms include dry eye, conjunctivitis, keratitis, and other symptoms, which can lead to complete vision loss in extreme cases. Currently, there is no unified clinical treatment standard for graft-versus-host disease. Doctors use artificial tears, glucocorticoids, autologous serum eye drops, local cyclosporine, tacrolimus, therapeutic lenses and surgery to treat graft-versus-host disease. This article aims to discuss the latest progress of graft-versus-host disease, review and summarize its pathophysiology, clinical manifestations and current treatment methods.

Keywords

ocular graft-versus-host disease; clinical manifestations; treatment

眼移植抗宿主病临床表现及其治疗的研究进展

陈刚 雷亦笑 吴任萍 邹秀兰 汤翠翠 彭亮红*

中国人民解放军南部战区总医院, 中国·广东广州 510010

摘要

移植抗宿主病是异体造血干细胞移植后常见的并发症, 它影响包括眼睛在内的多个器官系统。这种疾病分为两种类型: 急性和慢性移植抗宿主病。在慢性的移植抗宿主病中, 眼部表现作为一个常见的并发症, 可能会涉及角膜、泪腺、结膜和眼睑等部位, 主要症状包括干眼症、结膜炎、角膜炎等病症, 极端情况下可导致完全的视力丧失。目前针对移植抗宿主病, 临床上尚无统一的治疗标准, 医生使用人工泪液、糖皮质激素、自体血清滴眼液、局部环孢素、他克莫司、治疗性镜片和手术等方式来进行治疗。论文旨在讨论移植抗宿主病的最新进展, 回顾和总结其的病理生理、临床表现和目前的治疗方法。

关键词

眼移植抗宿主病; 临床表现; 治疗

1 引言

在治疗多种恶性血液疾病和某些危及生命的非恶性疾病中, 造血干细胞移植 (HSCT) 提供了一种潜在的治愈方式^[1]。中国对全球造血干细胞移植的进程做出了相当大的贡献, 每年进行的造血干细胞移植超过 1 万例^[2]。然而不幸的是, 移植抗宿主病 (GVHD) 经常发生在同种异体造血干

细胞移植的受者身上, 增加了治疗后发病和死亡的风险^[3]。

GVHD 是免疫介导的疾病, 其特征是包括巨噬细胞、自然杀伤细胞、B 细胞和 T 细胞在内的许多免疫细胞参与。传统上, 急性和慢性 GVHD 是通过症状出现的时间来区分的, 在第 100 天之前出现的表现被认为是急性 GVHD, 而在第 100 天之后出现的表现被认为是慢性 GVHD^[4]。在 2005 年这个分类系统已经被修订, 根据是否存在特定的临床特征来定义急性和慢性 GVHD。其中, 60%~90% 慢性 GVHD 患者可伴发眼部 GVHD^[5]。眼部 GVHD 是可累及眼球前段, 包括泪腺、结膜、角膜、睑板腺, 临床表现为干眼、结膜充血、球结膜水肿、角膜糜烂, 严重者可出现角膜溃, 甚至至穿孔。泪腺中 CD34+ 间质成纤维细胞数量显著增加, 腺间质明显纤维化导致患者出现干眼。眼部 GVHD 患者睑板腺表达性较低, 如睑板腺数量质量降低、血管充血、腺体孔口堵塞, 可进一步加重干眼症状。结膜炎症可导致瘢痕形成, 破坏眼

【基金项目】 2021 年南部战区总医院科技计划项目 (项目编号: 2021NZA002)。

【作者简介】 陈刚 (1996-), 男, 中国江西九江人, 本科, 医师, 从事角膜疾病的基础与临床研究。

【通讯作者】 彭亮红 (1977-), 男, 中国江西赣县人, 博士, 副主任医师, 从事角膜病的基础与临床研究。

表正常解剖结构,引起睑内翻、睑外翻、倒睫等,从而严重影响造血干细胞移植后患者的生活质量。眼部 GVHD 的常见治疗方法主要包括人工泪液、糖皮质激素、自体血清滴眼液、局部环孢素、他克莫司和治疗性镜片。对于一些严重、持续或复杂的眼 GVHD 患者,需要进行手术治疗,如羊膜移植、角膜缘干细胞移植等^[6-10]。

总之,论文总结了眼移植抗宿主病的眼部病理改变、临床表现及现有的治疗方式,并提出未来可能出现新的治疗方式。

2 眼移植抗宿主病的眼部表现

2.1 泪腺功能减退

泪腺是眼部 cGVHD 主要受累器官。它的发病机理主要与功能减退与多种免疫细胞浸润,病理性成纤维细胞活化、内质网应激途径,肾素-血管紧张素系统激活、氧化应激有关。慢性 GVHD 患者泪腺的显著改变是间质明显纤维化,CD341 间质成纤维细胞数量增加。电镜观察显示,泪腺的基质成纤维细胞通过原始或初步接触与各种炎症细胞,特别是 T 细胞结合^[11]。Mukai 等人的研究表明:受 cgvdh 影响的泪腺成纤维细胞内质网应激指标和成纤维细胞激活标志物升高^[12]。最近, Yaguchi 等人的研究证实了肾素-血管紧张素固酮系统(RAAS)参与眼移植抗宿主病。Yaguchi 和他的同事的实验表明 cGVHD 小鼠泪腺间质成纤维细胞是表达 RAS 成分,发现培养的泪腺成纤维细胞表达血管紧张素 II、AT1R 和 AT2R。组织 RAS 可能参与了泪腺炎症和纤维化的发病机制^[13]。Uchino Y 的研究还表明,氧化损伤和炎症与 cGVHD 中外分泌腺的年龄相关功能下降有关^[14]。

2.2 睑板腺功能障碍

眼部 cGVHD 的 MGD 患病率为 47.8%,睑板腺功能障碍(MGD)是眼部 cGVHD 的第二大常见并发症^[15]。我们在一些实验中发现在眼 GVHD 中可以看到睑板腺的一些形态和功能改变, MGD 中发现导管上皮角化过度,角化物质脱落到腺体导管导致孔阻塞,最终出现囊性扩张伴萎缩^[16]。当睑板腺的功能受损,它们的数量会减少,导致它们无法正常地分泌油类物质,这会导致泪膜变得不稳定,并延长了泪水的流出速度,最终导致严重的干眼症^[17]。

2.3 角膜损伤

眼部 cGVHD 显示不少角膜恶性变化,包括角膜上皮萎缩,角膜基质水肿,新生角膜的生成以及免疫细胞的浸润^[18]。国际慢性眼 cGVHD 共识小组推荐使用角膜荧光染色帮助诊断和分级眼部 cGVHD。浅表性点状角膜病变是 cGVHD 中最常见的角膜病变,病情严重的患者可能会出现角膜新生血管,更严重者角膜会出现无菌性穿孔的现象^[19,20]。使用共聚焦显微镜观察角膜进一步揭露了眼部 cGVHD 的角膜变化,包括树突状细胞密度增加,角膜基底下神经密度增加降低和弯曲度增加^[21-23]。在多个眼部 GVHD 动物模型中,角膜改变还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,这些改变可能与巨噬细胞、t 细胞浸润、炎症细胞因子和基质金属蛋白酶(MMPs)等蛋白水解酶有关^[24]。

2.4 结膜受累

眼部 cGVHD 患者结膜受累的典型特征是结膜充血或慢性结膜炎形成。典型的组织病理学表现是伴结膜下基质淋巴细胞浸润,这个过程可能与 t 细胞、中性粒细胞等多种免疫细胞浸润有关^[25]。另一个明显的组织学变化是结膜上皮纤维化,也称为睑下纤维化^[26]。动物研究也表明, cGVHD 相关结膜纤维化伴随着供体来源的肌成纤维细胞形成和 Ras 系统激活,并且这个过程也与中性粒细胞浸润有关。中性粒细胞通过释放核染色质复合物可引起结膜成纤维细胞增殖和分化,导致结膜纤维化^[27-29]。

3 眼移植抗宿主病的治疗

目前眼移植抗宿主病的治疗方式各式各样,尚无统一的治疗标准。根据治疗方式的特点可归纳为三个原则:润滑眼表、减少泪液流失、减少眼表炎症。目的是保护眼表,缓解患者症状,维持眼的完整性和功能。

3.1 控制炎症

3.1.1 糖皮质激素

糖皮质激素是眼移植抗宿主病一线药物,它可以促进淋巴细胞凋亡,抑制细胞介导的炎症反应,减轻结膜及睑板腺的炎症^[30,31]。在 MR Robinson 实验中,7 例患者使用 1% 醋酸泼尼松龙滴眼液共 8 个疗程,结果显示七名患者的眼红、刺激感等症状均得到明显缓解^[32]。然而,在一些其他情况下,比如在存在角膜上皮缺陷、间质变薄或浸润,局部使用糖皮质激素是禁忌的^[5]。

3.1.2 免疫抑制剂的局部应用

Cys 是一种已知的免疫抑制剂,可抑制活化 T 细胞核因子转录因子的活性^[33]。在 Y Wang 等人的实验中,我们招募基线治疗难治性患者 15 例 30 只眼,分别分为局部环孢素治疗组(7 例 14 只眼)和对照组(6 例 12 只眼),结果显示加用 0.05% 环孢素 A 滴眼剂,角膜敏感性、泪液蒸发率、杯状细胞密度、炎症细胞数量均有明显改善。Y Wang 推测外用 Cys 可能有效地减少了结膜和泪腺中 t 细胞的浸润、活化和增殖,从而提高了分泌泪膜层粘液成分的杯状细胞的密度^[34]。

他克莫司是一种免疫调节剂,通过抑制钙调磷酸酶来损害 t 细胞活性,据报道其效力比环孢素强数 10 倍^[35]。在 Abud et al 实验中,我们发现局部使用 0.05% 的他克莫司治疗,每天 2 次,持续 10 周,可以安全有效地减少慢性 GVHD 患者的眼表体征、症状和炎症。并且作为治疗严重干眼病的一种治疗选择,它没有已知的皮质类固醇的高血压作用^[6]。

3.1.3 自体血清滴眼液

自体血清滴眼液不仅可以润滑眼表还能促进创伤修复

减轻炎症反应。自体血清中存在的成分,如维生素A、表皮生长因子、纤维连接蛋白和 β 转化生长因子对眼表上皮细胞的增殖、分化和成熟具有重要作用,可能对治疗由眼cGVHD引起的干眼很重要。多项研究表明自体血清滴眼液用于治疗cGVHD患者的眼表症状是安全的、有效的。例如Amir A et al在研究发现ASED在缓解cGVHD的一些眼部体征和症状方面是有效的^[7,36]。然而,也有一些不同的声音出现,AS滴眼液含有来自单核细胞和白细胞的促炎剂具有不良作用,可能对某些眼部疾病的治疗无效^[37]。而且血清的使用必须遵循药品和血制品管理条,其生产成本较高、不易保存,在使用的过程中必须注意因血清污染而引起的眼部感染。

新的抗炎药物正在开发,其作用机制是调节参与免疫细胞功能的分子。一些研究发现抑制免疫细胞中的Janus激酶(JAK)家族、1%黄体酮凝胶、胸腺素 β 4滴眼液在眼移植抗宿主病都具有抗炎,促进上皮愈合功能^[38-40]。

3.2 减少泪液流失

干眼是一种多因素的泪膜和眼表疾病,可导致泪液缺乏、泪液过度蒸发和泪液不稳定。泪膜不稳定是由眼表紊乱引起的,并导致粘蛋白的功能失调。对于cGVHD患者导致的干眼,常规治疗反应不佳的患者可以选择绷带镜,佩戴绷带镜具有保湿、减少摩擦、保护眼表、减轻患者眼部不适的感觉等作用。但在缺乏泪液的情况下,绷带镜反而会增加眼表的摩擦,长期佩戴还会增加眼局部感染的机会,加重局部的炎症反应,因此干眼症状较为严重的患者在佩戴绷带镜时需联合使用人工泪液^[41]。角巩膜镜片在维持必要的氧气供应的同时,为角膜表面的持续润滑创造了一个泪液储存库。眼表生态系统假体置换(PROSE)设备是一种定制设计巩膜晶体,于1994年被联邦药物管理局批准用于角膜疾病的治疗^[9]。数年前,Chiu等人报告了一例成功的眼表生态系统假体置换治疗,并且需要额外调节全身免疫抑制剂治疗来解决患者的角膜磨损^[42]。此外,我们也发现一些眼药水在干眼症中促进粘蛋白产生的使用比如3%双醌醇眼液、利巴米胺,它们也能够改善cGVHD患者的泪液稳定性和眼表状况^[43,44]。

3.3 润滑眼表

眼移植抗宿主病的干眼症状通常是由泪液分泌不足导致,早期补充人工泪液能达到很好的治疗效果,使用人工泪液的频率取决于患者症状的严重程度^[45]。由于含防腐剂的人工泪液具有上皮毒性,长期使用会加重角膜和结膜上皮的损伤,所以含磷的人工泪液可能造成角膜钙化,我们避免使用富含磷酸盐的泪液替代品。另外,如果需要频繁使用局部人工泪液,患者应使用较厚的配方,如软膏^[45,46]。

3.4 手术治疗及其他方式

如果cGVHD导致的干眼症早期症状无法得到改善,可以考虑使用泪小点栓塞技术来治疗。这些技术可能包括可逆性硅树脂栓塞和不可逆性泪小点热烧灼封闭术。对于患有严

重角膜病变的眼部cGVHD患者,如PEDs、角膜溃疡和角膜穿孔,已有几种手术方法的报道。羊膜移植就是其中的一种,羊膜移植因其抗炎、抗瘢痕和再生能力而被证明在治疗严重眼表疾病方面是有效的^[47,48]。在Ikarashi临床报告中展示了两名患有严重眼部cGVHD的患者在经历羊膜移植后结膜炎症和纤维化改变均有明显改善^[49]。研究发现,羊膜不仅是角膜上皮细胞的重要结构,而且还具备多种抗炎及滋养性成分,能够显著减少炎症反应,加快上皮组织的再生。角膜缘干细胞移植也是治疗眼部cGVHD的有效方法。Busin等人将同一骨髓供体的角膜缘上皮细胞和结膜组织移植到2例严重眼cGVHD患者的4只眼中^[50]。在之后的观察中,患者的眼表疾病指数明显下降,角膜透明度恢复,新生血管数量明显减少。

局部应用抗过敏药曲尼司特被认为通过抑制泪腺和结膜纤维化对慢性GVHD患者的干眼有益。有研究表明oGVHD患者早期局部应用曲尼司特可以抑制泪腺、睑板腺及结膜的纤维化,从而延缓疾病进程,减轻眼部症状^[51]。

4 结论及展望

GVHD是同种异体造血干细胞移植的常见后遗症,其病程有短期的,长期的,无论何种病程,都会严重损害人体的多种器官,如泪腺、结膜、角膜、睑板腺,从而导致严重的视觉障碍,甚至会降低人们的日常生活水平。目前,在市面上糖皮质激素、局部免疫抑制剂、人工泪液、局部非药物和手术治疗是眼部cGVHD最广泛采用的治疗方法,但是对于一些复杂严重的眼部cGVHD效果并不理想,因此未来的研究和治疗开发需要更加关注眼部cGVHD机制的深入、个体化治疗策略、综合治疗模式的形成,以提高治疗效果和改善患者生活质量。

参考文献

- [1] Zhang, X.H., et al., The consensus from The Chinese Society of Hematology on indications, conditioning regimens and donor selection for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: 2021 update[J]. Hematol Oncol,2021,14(1):145.
- [2] Wang, X., et al., Current status and prospects of hematopoietic stem cell transplantation in China[J]. Chin Med J (Engl),2022,135(12):1394-1403.
- [3] Jagasia, M.H. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report[J]. Biol Blood Marrow Transplant,2015,21(3):389-401.
- [4] Shulman, H.M. Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients[J]. Am J Med,1980,69(2):204-217.
- [5] Espana, E.M., et al., Graft versus host disease: clinical evaluation, diagnosis and management[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol,2013,251(5):1257-1266.
- [6] Abud, T.B. A Clinical Trial Comparing the Safety and Efficacy of

- Topical Tacrolimus versus Methylprednisolone in Ocular Graft-versus-Host Disease[J]. *Ophthalmology*,2016,123(7):1449-1457.
- [7] Azari, A.A. C.J. Rapuano, Autologous serum eye drops for the treatment of ocular surface disease[J]. *Eye Contact Lens*,2015,41(3):133-140.
- [8] Carreno-Galeano, J.T. A Review of Ocular Graft-versus-Host Disease: Pathophysiology, Clinical Presentation and Management[J]. *Ocul Immunol Inflamm*,2021,29(6):1190-1199.
- [9] Lee, S.M. Long-term effect of corneoscleral contact lenses on refractory ocular surface diseases[J]. *Cont Lens Anterior Eye*,2019,42(4):399-405.
- [10] Trounson, A. C. McDonald. Stem Cell Therapies in Clinical Trials: Progress and Challenges[J]. *Cell Stem Cell*,2015,17(1): 11-22.
- [11] Ogawa, Y. A significant role of stromal fibroblasts in rapidly progressive dry eye in patients with chronic GVHD[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*,2001,42(1):11-19.
- [12] Mukai, S. Novel Treatment of Chronic Graft-Versus-Host Disease in Mice Using the ER Stress Reducer 4-Phenylbutyric Acid[J]. *Sci Rep*, 2017(7):41939.
- [13] Yaguchi, S. Presence and physiologic function of the renin-angiotensin system in mouse lacrimal gland[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*,2012,53(9):5416-5425.
- [14] Uchino, Y. Oxidative stress induced inflammation initiates functional decline of tear production[J]. *PLoS One*, 2012,7(10):e45805.
- [15] Ogawa, Y. Dry eye after haematopoietic stem cell transplantation[J]. *Br J Ophthalmol*, 1999,83(10): 1125-1130.
- [16] Ban, Y. Morphologic evaluation of meibomian glands in chronic graft-versus-host disease using in vivo laser confocal microscopy[J]. *Mol Vis*, 2011(17):2533-2543.
- [17] Que, L., X. Zhang, M. Li. Single-Center Retrospective Study on Meibomian Gland Loss in Patients With Ocular Chronic Graft-Versus-Host Disease[J]. *Eye Contact Lens*,2018,44(S12):169-75.
- [18] Ogawa, Y., et al., International Chronic Ocular Graft-vs-Host-Disease (GVHD) Consensus Group: proposed diagnostic criteria for chronic GVHD (Part I)[J]. *Sci Rep*,2013(3):3419.
- [19] Mohammadpour, M. Progressive corneal vascularization caused by graft-versus-host disease[J]. *Cornea*, 2007,26(2):225-226.
- [20] Mohammadpour, M., et al., Recurrent Corneal Perforation due to Chronic Graft versus Host Disease; a Clinicopathologic Report[J]. *Ophthalmic Vis Res*,2016,11(1):108-111.
- [21] Kheirkhah, A., et al., Corneal Epithelial Immune Dendritic Cell Alterations in Subtypes of Dry Eye Disease: A Pilot In Vivo Confocal Microscopic Study[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*,2015,56(12):7179-7185.
- [22] Kheirkhah, A. In Vivo Confocal Microscopy in Dry Eye Disease Associated With Chronic Graft-Versus-Host Disease[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*,2016,57(11):4686-4691.
- [23] He, J. In Vivo Confocal Microscopy Evaluation of Ocular Surface with Graft-Versus-Host Disease-Related Dry Eye Disease[J]. *Sci Rep*,2017,7(1):10720.
- [24] Herretes, S. Recruitment of Donor T Cells to the Eyes During Ocular GVHD in Recipients of MHC-Matched Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplants[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*,2015,56(4):2348-2357.
- [25] Kusne, Y. Conjunctival subepithelial fibrosis and meibomian gland atrophy in ocular graft-versus-host disease[J]. *Ocul Surf*,2017,15(4):784-788.
- [26] Contreras-Ruiz, L. S. Masli, Immunomodulatory cross-talk between conjunctival goblet cells and dendritic cells[J]. *PLoS One*,2015,10(3):e0120284.
- [27] Shamloo, K. Local Renin-Angiotensin System Activation and Myofibroblast Formation in Graft Versus Host Disease-Associated Conjunctival Fibrosis[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*,2021,62(13):10.
- [28] Hallberg, D. Conjunctival polyploid cells and donor-derived myofibroblasts in ocular GvHD[J]. *Bone Marrow Transplant*,2016,51(5):692-697.
- [29] Eberwein, P. Conjunctival epithelial cells with donor-derived genome after human haematopoietic stem-cell transplantation[J]. *Transplantation*,2009,87(6):915-918.
- [30] Pflugfelder, S.C. Antiinflammatory therapy for dry eye[J]. *Am Ophthalmol*,2004,137(2):337-342.
- [31] Dietrich-Ntoukas, T., et al., Diagnosis and treatment of ocular chronic graft-versus-host disease: report from the German-Austrian-Swiss Consensus Conference on Clinical Practice in chronic GVHD[J]. *Cornea*, 2012,31(3):299-310.
- [32] Robinson, M.R., et al., Topical corticosteroid therapy for cicatricial conjunctivitis associated with chronic graft-versus-host disease[J]. *Bone Marrow Transplant*,2004,33(10):1031-1035.
- [33] Duncan, N. C. Craddock, Optimizing the use of cyclosporin in allogeneic stem cell transplantation[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2006,38(3):169-174.
- [34] Wang, Y. Ocular surface and tear functions after topical cyclosporine treatment in dry eye patients with chronic graft-versus-host disease[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2008,41(3):293-302.
- [35] Thomson, A.W., C.A. Bonham, A. Zeevi, Mode of action of tacrolimus (FK506): molecular and cellular mechanisms[J]. *Ther Drug Monit*,1995,17(6):584-591.
- [36] Gupta, A. Transforming growth factor beta-1 and beta-2 in human tear fluid[J]. *Curr Eye Res*, 1996,15(6):605-614.
- [37] Hwang, J. Comparison of clinical efficacies of autologous serum eye drops in patients with primary and secondary Sjögren

- syndrome[J]. *Cornea*, 2014,33(7):663-667.
- [38] Kheirkhah, A. A Pilot Randomized Trial on Safety and Efficacy of a Novel Topical Combined Inhibitor of Janus Kinase 1/3 and Spleen Tyrosine Kinase for GVHD-Associated Ocular Surface Disease[J]. *Cornea*,2017,36(7):799-804.
- [39] Luo, Z.K. Efficacy and Safety of 1% Progesterone Gel to the Forehead for Ocular Chronic Graft-versus-Host Disease[J]. *Transplant Cell Ther*, 2021,27(5):433e1-433e8.
- [40] Sosne, G., S.P. Dunn, C. Kim, Thymosin β 4 significantly improves signs and symptoms of severe dry eye in a phase 2 randomized trial[J]. *Cornea*,2015,34(5):491-496.
- [41] Inamoto, Y. Bandage Soft Contact Lenses for Ocular Graft-versus-Host Disease[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015,21(11):2002-2007.
- [42] Chiu, G.B., C. Theophanous, J.A. Irvine, PROSE Treatment in Atypical Ocular Graft-Versus-Host Disease[J]. *Optom Vis Sci*,2016,93(11):1444-1448.
- [43] Shamloo, K. Graft Versus Host Disease-Associated Dry Eye: Role of Ocular Surface Mucins and the Effect of Rebamipide, a Mucin Secretagogue[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*,2019,60(14):4511-4519.
- [44] Yamane, M., et al., Long-Term Topical Diquafosol Tetrasodium Treatment of Dry Eye Disease Caused by Chronic Graft-Versus-Host Disease: A Retrospective Study[J]. *Eye Contact Lens*,2018,44(S2):S215-S220.
- [45] Hessen, M. E.K. Akpek, Ocular graft-versus-host disease[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2012,12(5):540-547.
- [46] Carreno-Galeano, J.T. A Review of Ocular Graft-versus-Host Disease Pathophysiology, Clinical Presentation and Management[J]. *Ocul Immunol Inflamm*,2021(6).
- [47] Takano, Y. Dramatic healing of an allergic corneal ulcer persistent for 6 months by amniotic membrane patching in a patient with atopic keratoconjunctivitis: a case report[J]. *Cornea*,2004,23(7):723-725.
- [48] Tsubota, K. Surgical reconstruction of the ocular surface in advanced ocular cicatricial pemphigoid and Stevens-Johnson syndrome[J]. *Am J Ophthalmol*, 1996,122(1):38-52.
- [49] Ikarashi, H. Two case reports of continued progression of chronic ocular graft-versus-host disease without concurrent systemic comorbidities treated by amniotic membrane transplantation[J]. *BMC Ophthalmol*,2021,21(1):164.
- [50] Busin, M. Conjunctival and Limbal Transplantation From the Same Living-Related Bone Marrow Donor to Patients With Severe Ocular Graft-vs-Host Disease[J]. *JAMA Ophthalmol*,2017,135(10):1123-1125.
- [51] Ogawa, Y. Topical tranilast for treatment of the early stage of mild dry eye associated with chronic GVHD[J]. *Bone Marrow Transplant*,2010,45(3):565-569.