

铜绿假单胞菌性角膜炎发病机制的研究进展

王 岚, 李 妍, 孙子雯, 胡竹林

引用: 王岚, 李妍, 孙子雯, 等. 铜绿假单胞菌性角膜炎发病机制的研究进展. 国际眼科杂志 2020;20(11):1916-1919

基金项目: 云南省基础研究计划(昆医联合专项) [No. 2018FE001(-265)]

作者单位: (650021) 中国云南省昆明市, 昆明医科大学第四附属医院眼科 云南省第二人民医院眼科 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研究重点实验室 云南省第二人民医院白内障与眼底疾病防治省创新团队

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, 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: 2020-02-15 修回日期: 2020-09-23

摘要

铜绿假单胞菌性角膜炎是临床上常见的角膜炎之一, 其起病急、发展迅速, 并且治疗棘手。若未及时治疗, 极易形成角膜溃疡, 严重时致盲。为增加有效治疗的手段, 深入研究其发病机制具有重要意义。本文就铜绿假单胞菌的致病性与宿主的免疫反应在铜绿假单胞菌性角膜炎的发病机制中所起的作用进行了概述, 以期为其治疗的新思路提供理论依据。

关键词: 角膜炎; 铜绿假单胞菌; 发病机制

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2020.11.16

Research progress on the pathogenesis of pseudomonas aeruginosa keratitis

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

Foundation item: The Association Foundation Program of Yunnan Provincial Science and Technology Department and Kunming Medical University [No.2018FE001(-265)]

Department of Ophthalmology, Fourth Affiliated Hospital of Kunming Medical University; the Second People's Hospital of Yunnan Province; Yunnan Eye Institute; The Ocular Disease and Clinical Medicine Research Center of Yunnan Province; The Ocular Disease Clinical Medicine Center of Yunnan Province; Key Laboratory of Yunnan Province for the Prevention and Treatment of Ophthalmology; Provincial Innovation Team for Cataract and Ocular Fundus Disease, the Second People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650021, Yunnan Province, China

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

Institute; The Ocular Disease and Clinical Medicine Research Center of Yunnan Province; The Ocular Disease Clinical Medicine Center of Yunnan Province; Key Laboratory of Yunnan Province for the Prevention and Treatment of Ophthalmology; Provincial Innovation Team for Cataract and Ocular Fundus Disease, the Second People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650021, Yunnan Province, China. HZL77@263.net

Received: 2020-02-15 Accepted: 2020-09-23

Abstract

• *Pseudomonas aeruginosa* keratitis can be described as one of the most common keratitis in clinical practice. It is characterized by an acute onset, fast development and hard to be treated entirely. Once failed to get prompt treatment, it would cause corneal ulcer, in an extreme case, blindness. In order to enhance the probability of treatment, it is meaningful to study the pathogenesis of *pseudomonas aeruginosa* keratitis further. The article reviews the pathogenicity of *pseudomonas aeruginosa*, and how the immunoreaction of host works in the pathogenesis of *pseudomonas aeruginosa* keratitis, thereby to provide theoretical basis of new methods for the treatment of *pseudomonas aeruginosa* keratitis.

• **KEYWORDS:** keratitis; *pseudomonas aeruginosa*; pathogenesis

Citation: Wang L, Li Y, Sun ZW, et al. Research progress on the pathogenesis of *pseudomonas aeruginosa* keratitis. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020;20(11):1916-1919

0 引言

角膜作为眼球最先接触外界的部分, 容易受外伤, 易与细菌、真菌、病毒等各类微生物接触, 从而引发感染性角膜炎^[1]。铜绿假单胞菌(*pseudomonas aeruginosa*, PA)是角膜细菌感染最常见的病原菌之一^[2]。PA诱发的角膜炎发展迅速, 并且极具破坏性^[3], 通常在24~48h内迅速发展为急性化脓性溃疡, 角膜中央会形成白色浸润, 分泌脓性分泌物, 角膜基质凝固性坏死^[4]。若治疗不及时, 随着病情的快速发展, 角膜可溶解穿孔, 甚至造成不可逆结局, 最终需摘除眼球^[5]。即使积极治疗, 在溃疡治愈后也可能会有后遗症, 患者甚至最终会出现永久性视力障碍^[6]。铜绿假单胞菌性角膜炎(以下简称PA角膜炎)不但发病率高, 而且临床治疗棘手, 主要原因是针对PA角膜炎的发病机制没有明确的研究结果^[7]。近年来国内外对于PA引起角膜炎的发病机制已有较多研究与报道, 目的是针对发病各环节的特异性治疗靶点, 为寻找有效的治疗提供理论依据^[8-9]。现阶段研究发现, 造成PA角膜炎的主要发病机制与PA的侵袭力、毒力因子以及角膜的免疫应答

有关。本文就有关的发病机制的研究进展进行总结。

1 PA 侵袭力

PA 能入侵并定植于角膜,大量繁殖、进行侵袭,短时间内形成溃疡灶并逃避宿主免疫,这有赖于 PA 的侵袭力。PA 的侵袭力包括粘附性、群体感应及生物膜形成。

1.1 粘附性 PA 不能附着于完整的角膜上皮,只有在缺损的角膜表面粘附才有机会进行繁殖扩散、聚积毒力直至侵入组织并导致感染。PA 表面可产生多种粘附因子,其中鞭毛、菌毛和凝集素与角膜上皮细胞表面受体相互作用,参与细菌在人角膜的定植和感染。PA 鞭毛可与受损角膜上皮的唾液酸鞘糖脂 GM1 (sialo-GM1) 结合,介导细菌脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 的粘附作用^[10],并且缺失鞭毛后 PA 不能粘附于角膜。IV 型菌毛产生的菌毛蛋白可粘附于细胞表面的黏蛋白,参与感染过程中的定植^[9]。凝集素可识别宿主细胞的细菌胞外糖蛋白,介导 PA 粘附,加重角膜损伤^[11]。抗鞭毛抗体对 PA 定植有潜在的预防作用,针对 IV 型菌毛的小分子抑制剂可阻碍菌毛的组装与分离,降低 PA 粘附性^[12],目前已有报道可证明凝集素抑制剂能阻断凝集素与受损角膜表面的细胞结合,减少 PA 对上皮细胞的粘附^[13]。

1.2 群体感应系统 群体感应系统 (quorum sensing system, QS) 是 PA 与宿主细胞之间进行信号传导的通讯系统。PA 粘附于受损角膜后,可分泌大量信号分子, QS 感知信号分子浓度来感应群体的密度,并调控与毒力产生、生物膜形成、生长定植等相关的基因^[14],来增强 PA 对角膜微环境的适应性,最终形成利于 PA 侵袭、定植于角膜的优势表型^[14-15],造成角膜的急性感染。

目前研究报道的 PA 有 4 个群体感应子系统: Las、Rhl、Pqs、Iqs。PA 角膜炎主要受 Las 和 Rhl 系统调控^[16]。这两个系统的共同点是以 AHL (N-acylhomoserine lactose) 作为信号分子。Las 系统编码 LasI 和 LasR, LasI 促 3OC12-HSL (N-3-oxo-dodecanoyl-homoserine lactone) 信号分子产生。当 PA 群体浓度达到阈值时, 3OC12-HSL 分子与 LasR 结合,启动 QS 调控基因的表达。LasR 调节如弹性蛋白酶 (LasB)、外毒素 A (ToxA)、氰化氢 (hcnABC) 等多种毒力因子的表达^[17]。这些毒力因子不仅能够增强细菌自身侵袭力,破坏角膜上皮细胞的屏障功能,还可以刺激宿主产生免疫应答,诱导急性炎症导致严重的角膜损害。Rhl 系统由 RhlI 和 RhlR 组成。RhlI 参与促 C4-HSL (N-butanoyl-homoserine lactone) 产生,并调控次级代谢产物如鼠李糖脂、绿脓菌素的释放^[2,14],协同毒力因子,对宿主免疫系统进行攻击,降低宿主对细菌的吞噬,抵抗宿主防御机制。在 Zhu 等^[18]进行的临床报道中指出他们纳入研究的所有细菌性角膜炎患者,角膜溃疡组织培养物中均含 LasI, LasR, RhlI 和 RhlR,表明 QS 在角膜炎致病机制中起重要作用。

Las 和 Rhl 系统的群体感应抑制剂可降低 AHL 合酶的活性,通过与 LasR 和 RhlR 结合竞争性抑制 AHL 产生,从而阻断毒力因子的表达^[19]。该方法能预防或减少病原菌生物膜形成,降低细菌毒力,降低产生抗生素耐药性的风险。

1.3 生物膜形成 当 PA 粘附于宿主表面时,细菌可以向胞外分泌粘性物质,将形成的微菌落包裹并在 QS 的调节

下逐渐形成生物膜^[9]。生物膜除了可以牢固粘附于宿主细胞表面之外,还可以分泌胞外聚合物和毒力因子,不但使生物膜具有自身的空间结构,保护细菌免受宿主的免疫攻击,还能改变菌体结构或表型,逃避免疫识别,因此生物膜可能是 PA 角膜炎产生抗生素抗药性,导致治疗效果不佳的主要原因^[20]。细菌性角膜炎倾向于急性感染,而生物膜多引起持续性感染,因此以往对于生物膜的形成在角膜炎致病机制中的研究较少。Saraswathi 等^[21]建立 PA 角膜炎小鼠模型,并通过裂隙灯、共聚焦显微镜及电镜等多种成像方法证明 PA 感染角膜后可形成成熟的细菌生物膜,并且成像结果显示生物膜发育的所有阶段都存在于该动物模型中。该研究为生物膜的形成是 PA 角膜炎的致病因素提供了强有力的证据。

生物膜的形成主要依赖于 PA 群落的粘附,所以目前普遍认为主要以减少 PA 粘附及抑制群体感应是抑制生物膜形成的有效策略^[22]。噬菌体通过裂解感染的 PA,降低生物膜的活性,也可成为辅助治疗角膜炎的手段之一。Fukuda 等^[23]建立重度感染的 PA 角膜炎小鼠模型,随后使用噬菌体在受损角膜局部给药,接受噬菌体治疗的小鼠比未接受噬菌体治疗的病程明显缩短,且炎症反应也更轻,显示了未来局部使用噬菌体作为抗生素替代品治疗角膜炎的可能性。

2 PA 的毒力因子

毒力因子对 PA 的致病性也有影响。PA 释放毒力因子可损伤宿主细胞正常结构,破坏宿主的生理功能。内毒素是革兰氏阴性菌的细胞壁成分,主要是 LPS 介导 PA 侵犯角膜,在细菌粘附、生物膜形成、诱导炎症因子表达中起作用。但是 PA 所分泌的胞外产物和毒素才是造成角膜炎病情发展迅速的重要原因。除了毒力因子本身对角膜造成直接损伤外,这些成分还可以使角膜蛋白被分解,造成角膜溶解,引起免疫应答等介导损伤^[24]。在已有的研究报道中可证明 PA 的 II 型分泌系统、III 型分泌系统及其毒力因子 (即效应蛋白) 是 PA 角膜炎的致病机制之一。

2.1 II 型分泌系统 II 型分泌系统负责释放分泌性毒力因子,如 LasB、ToxA、绿脓菌素等。LasB 可分解弹性蛋白、纤维蛋白和角膜基质成分中的胶原蛋白,降解宿主免疫系统内的组分。还能进一步激活角膜基质的金属蛋白酶和激肽释放酶,快速降解细胞外基质,破坏角膜组织,促血管通透性增加,引起组织水肿^[25]。ToxA 一方面使细胞蛋白质合成障碍,另一方面与抗体结合加重角膜组织损伤。Hazlett 等^[26]通过电镜观察到 ToxA 对角膜上皮、内皮细胞有细胞毒作用,导致基质细胞肿胀,在造成角膜溃疡起到了重要作用。在 Caballero 等^[27]的研究中,蛋白酶 IV 已被证明是 PA 角膜炎的关键毒力因子,可以直接毒性损伤角膜,并且能降解宿主免疫过程中起重要作用的免疫蛋白,如补体和 IgG,造成细菌感染^[25]。

2.2 III 型分泌系统 III 型分泌系统具有类似针管的特殊结构,III 型分泌蛋白 (即毒力因子) 可直接从细菌胞质进入细胞,发挥毒力,引起急性角膜炎^[28]。III 型分泌系统分泌的效应蛋白主要是 4 种胞外酶,与眼损伤最为相关的是 ADPR 转移酶 ExoS 和脂酶 ExoU^[29]。ExoS 可减弱巨噬细胞对 PA 的清除,并且 ExoS 可干扰宿主细胞的信号传导,诱导中性粒细胞凋亡而抑制对细菌的杀伤,增强 PA 对角

膜的侵袭力^[30]。ExoU自身具有较强破坏性,对组织危害极大。活化后的ExoU注入角膜上皮细胞时,引起上皮细胞急性细胞毒反应^[24],导致细胞快速裂解,释放大炎症因子,破坏大量角膜组织。并且ExoU还与细菌的免疫逃避有关,该酶攻击中性粒细胞,抑制中性粒细胞在炎症部位的募集,造成局部免疫抑制^[31]。近年来已发现多种小分子抑制剂或抗体疫苗^[32]。通过调控分泌系统的转录过程,破坏转位装置,影响蛋白功能,直接或间接影响分泌系统的表达或功能,减轻PA感染对角膜造成的病理损伤。

3 宿主免疫反应

在PA感染后期,即使及时使用抗生素进行针对性治疗,但角膜仍可出现明显的上皮水肿基质溃疡,继而导致角膜组织破坏,视力丧失。角膜浸润主要是感染早期的PA致病因子在起作用,而组织降解、角膜穿孔等过程更多是由宿主的炎症反应引起的。炎症反应是细菌清除的必要环节,可过度的宿主炎症会加重病理组织损伤^[33]。

3.1 固有免疫 角膜固有免疫防御对阻止细菌入侵眼部至关重要。角膜上皮不仅是抵御细菌损害的物理屏障,角膜上皮细胞和角膜基质成纤维细胞还可以表达Toll样受体(Toll like receptor, TLR)。PA感染后,Toll样受体识别细菌的毒力因子,激活促炎细胞因子的快速产生,例如IL-1、IL-6等。其中IL-1是角膜炎症反应起始因子之一,在Yan等^[34]建立的动物模型中可发现IL-1活性升高与炎症程度相关,IL-1介导宿主防御的急性炎症反应,具有较强的破坏作用。IL-6被认为在PA感染早期对保护角膜起重要作用。IL-1能刺激IL-6产生,IL-6可调节白细胞募集到炎症部位,并调节补体的表达,杀伤细菌控制感染。Cole等^[35]已经证明IL-6在PA感染的角膜组织中快速上调,并且IL-6基因缺陷型小鼠与野生型相比,病程延长,炎症反应更重,预后更差。IL-1、IL-6等可以趋化多核中性粒细胞(polymorphonuclear, PMN)向病变部位集中,募集的PMN浸润于感染角膜,引起炎症反应以清除细菌。但过量PMN浸润可使病情恶化,促角膜穿孔:(1)PMN产生的活性氧物质可对角膜上皮和内皮细胞进行氧化攻击,导致角膜水肿。(2)PMN可释放金属蛋白酶,活化后使角膜基质降解,导致溃疡^[24]。

3.2 特异性免疫 机体抵抗PA的特异性免疫主要是由CD4⁺T细胞介导。CD4⁺T辅助细胞(Th细胞)可能的分化途径包括Th1、Th2和Th17细胞。Th1细胞分泌IL-12、IFN- γ ,激活细胞免疫应答,产生的细胞因子可以活化巨噬细胞,增强巨噬细胞的杀伤效力,并参与CD8⁺T细胞增殖,发挥T细胞的细胞毒性,清除病原体。Th1细胞在促杀菌活性的同时,不断募集的PMN促进炎症反应可导致组织损伤,严重时可发展至不可逆阶段^[36]。Th2细胞主要分泌IL-4、IL-10,引起体液免疫应答。这类细胞因子以抗炎为主,IL-4能够抑制角膜新生血管的产生,IL-10能抑制活性氧物质所产生的氧化作用,并拮抗Th1型反应所引起的过度炎症反应对组织的破坏作用^[37],Th2细胞减轻了自身抗原所产生的免疫反应,但是却容易使病程迁延,造成慢性感染。在相关的研究中表明,倾向于Th1型反应的C57BL/6小鼠角膜感染PA后在感染早期即可出现角膜混浊,角膜基质及前房有大量炎性细胞浸润,病情较重,进展迅速,极易导致角膜穿孔。BALB/c小鼠更倾

向于Th2型反应,感染后相较于C57BL/6小鼠病程更长,但角膜溃疡或穿孔的发生率却明显更低^[38]。因此Th1和Th2型免疫应答的促炎与抗炎平衡对角膜炎的病程发展起到重要作用。Th17细胞分泌IL-17协助PMN迁移至组织损伤部位,促局部炎症加重。也有研究者提出Th17应答通过促炎细胞因子IL-17与PA慢性感染中的Th2途径合并^[10],与持续性的炎症反应有关。针对细胞因子,使用免疫调节剂调节免疫应答,能减轻炎性细胞浸润对角膜的损害^[39]。基质金属蛋白酶抑制剂能抑制PA介导的对角膜细胞的胶原降解。IL-6受体阻断剂现已应用于IL-6介导的葡萄膜炎、角膜烧伤等眼部疾病^[40],局部应用IL-1 β 的天然抑制剂IL-1Ra,可抑制角膜的炎症细胞浸润^[41]。

4 结语

PA角膜炎发病率高且起病急、发展快、易致盲。局部使用抗生素是治疗的首选方法,然而,逐渐增加的抗生素耐药性为角膜炎的治疗增加了难度。当PA接触受损角膜表面后,可粘附于角膜进行繁殖,产生粘附因子作用于角膜造成急性感染,并通过群体感应系统和蛋白质分泌系统释放毒力因子,加重角膜损伤。浸润细胞快速募集至感染部位引起炎症反应清除细菌,除此之外,还可以协助激活特异性免疫反应。特异性免疫应答在清除细菌的同时,过强的炎性作用会加重炎性细胞浸润造成角膜组织的溶解坏死,相反,抗炎作用过强使未被清除的PA可继续生长繁殖形成生物膜,造成持续性的炎症和损伤,因此特异性免疫应答的促炎抗炎平衡也极为重要,综上所述,PA角膜炎的发生发展及病情转归预后受PA致病因素与宿主免疫应答共同影响。明确PA角膜炎的发病机制并进行深入研究,阻断发病过程中的各个环节,寻找相应的抑制剂将有助于推动替代治疗的发展,为其治疗提供新的策略。

参考文献

- 1 Santacruz C, Linares M, Garfias Y, et al. Expression of IL-8, IL-6 and IL-1 β in tears as a main characteristic of the immune response in human microbial keratitis. *Int J Mol Sci* 2015;16(3):4850-4864
- 2 Willcox MD, Zhu H, Conibear TC, et al. Role of quorum sensing by *Pseudomonas aeruginosa* in microbial keratitis and cystic fibrosis. *Microbiology* 2008;154(Pt 8):2184-2194
- 3 Muraleedharan CK, McClellan SA, Barrett RP, et al. Inactivation of the miR-183/96/182 Cluster Decreases the Severity of *Pseudomonas aeruginosa*-Induced Keratitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(4):1506-1517
- 4 Willcox MD. *Pseudomonas aeruginosa* infection and inflammation during contact lens wear: a review. *Optom Vis Sci* 2007;84(4):273
- 5 Hazlett LD, Jiang X, McClellan SA. IL-10 Function, Regulation, and in Bacterial Keratitis. *J Ocul Pharmacol Ther* 2014;30(5):373-380
- 6 Ross BX, Gao N, Cui X, et al. IL-24 Promotes *Pseudomonas aeruginosa* Keratitis in C57BL/6 Mouse Corneas. *J Immunol* 2017;198(9):3536-3547
- 7 Willcox MD. Review of resistance of ocular isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and staphylococci from keratitis to ciprofloxacin, gentamicin and cephalosporins. *Clin Exp Optom* 2011;94(2):161-168
- 8 Al-Wrafy F, Brzozowska E, Górska S, et al. Pathogenic factors of *Pseudomonas aeruginosa* - the role of biofilm in pathogenicity and as a target for phage therapy. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2017;71:78-91

- 9 Skariyachan S, Sridhar VS, Packirisamy S, *et al.* Recent perspectives on the molecular basis of biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa* and approaches for treatment and biofilm dispersal. *Folia Microbiol (Praha)* 2018;63(4):413-432
- 10 Yong V, Soh MM, Jaggi TK, *et al.* The Microbial Endocrinology of *Pseudomonas aeruginosa*; Inflammatory and Immune Perspectives. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2018;66(5):329-339
- 11 Grishin AV, Krivozubov MS, Karyagina AS, *et al.* *Pseudomonas Aeruginosa* Lectins As Targets for Novel Antibacterials. *Acta Naturae* 2015;7(2):29-41
- 12 Leighton TL, Dayalani N, Sampaleanu LM, *et al.* Novel Role for PilNO in Type IV Pilus Retraction Revealed by Alignment Subcomplex Mutations. *J Bacteriol* 2015;197(13):2229-2238
- 13 Susilowati H, Murakami K, Yumoto H, *et al.* Royal Jelly Inhibits *Pseudomonas aeruginosa* Adherence and Reduces Excessive Inflammatory Responses in Human Epithelial Cells. *Biomed Res Int* 2017; 2017:3191752
- 14 方雪瑶,胡龙华,杭亚平,等.铜绿假单胞菌Ⅵ型分泌系统的研究进展.中国生物工程杂志 2018;38(9):88-93
- 15 陈双红,陈锐勇,徐雄利,等.铜绿假单胞菌群体感应效应系统细菌毒力调节的研究进展.海军医学杂志 2016;37(2):179-181
- 16 Zhu H, Thuruthyl SJ, Willcox M. Determination of quorum-sensing signal molecules and virulence factors of *Pseudomonas aeruginosa* isolates from contact lens-induced microbial keratitis. *J Med Microbiol* 2002;51(12):1063-1070
- 17 Hnamte S, Parasuraman P, Ranganathan S, *et al.* Mosloflavone attenuates the quorum sensing controlled virulence phenotypes and biofilm formation in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1: *In vitro*, *in vivo* and *in silico* approach. *Microb Pathog* 2019;131:128-134
- 18 Zhu H, Bandara R, Conibear TC, *et al.* *Pseudomonas aeruginosa* with *lasI* quorum - sensing deficiency during corneal infection. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(6):1897-1903
- 19 Chatterjee M, Anju CP, Biswas L, *et al.* Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and alternative therapeutic options. *Int J Med Microbiol* 2016;306(1):48-58
- 20 汪速飞,魏巍,余冰,等.铜绿假单胞菌及其生物膜与机体固有免疫相互作用研究进展.中华临床感染病杂志 2017;10(3):236-240
- 21 Saraswathi P, Beuerman RW. Corneal Biofilms; From Planktonic to Microcolony Formation in an Experimental Keratitis Infection with *Pseudomonas Aeruginosa*. *Ocul Surf* 2015;13(4):331-345
- 22 Cökalsın B, Aksoydan B, Erman B, *et al.* Reducing Virulence and Biofilm of *Pseudomonas aeruginosa* by Potential Quorum Sensing Inhibitor Carotenoid; Zeaxanthin. *Microb Ecol* 2017;74(2):466-473
- 23 Fukuda K, Ishida W, Uchiyama J, *et al.* *Pseudomonas aeruginosa* keratitis in mice: effects of topical bacteriophage KPP12 administration. *PLoS One* 2012;7(10):e47742
- 24 陈思遐,沈自燕,冯晔珠.铜绿假单胞菌毒力因子的研究进展.国际呼吸杂志 2018;38(18):1410-1413
- 25 Caballero AR, Moreau JM, Engel LS, *et al.* *Pseudomonas aeruginosa* protease IV enzyme assays and comparison to other *Pseudomonas* proteases. *Anal Biochem* 2001;290(2):330-337
- 26 Hazlett LD, Iglewski BH, Berk RS. Experimental *Pseudomonas* exotoxin A mediated ocular damage in mouse pups; microscopic observations. *Ophthalmic Res* 1982;14(6):401-408
- 27 Caballero A, Thibodeaux B, Marquart M, *et al.* *Pseudomonas* keratitis: protease IV gene conservation, distribution, and production relative to virulence and other *Pseudomonas* proteases. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45(2):522-530
- 28 Lin CK, Kazmierczak BI. Inflammation; A Double-Edged Sword in the Response to *Pseudomonas aeruginosa* Infection. *J Innate Immun* 2017;9(3):250-261
- 29 Berube BJ, Murphy KR, Torhan MC, *et al.* Impact of Type III Secretion Effectors and of Phenoxyacetamide Inhibitors of Type III Secretion on Abscess Formation in a Mouse Model of *Pseudomonas aeruginosa* Infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61(11): e01202-e01217
- 30 王宁,左国营,谢俊杰,等.铜绿假单胞菌Ⅲ型分泌系统与致病毒力因子的研究进展.解放军药学报 2015;31(5):443-445,448
- 31 Diaz MH, Shaver CM, King JD, *et al.* *Pseudomonas aeruginosa* induces localized immunosuppression during pneumonia. *Infect Immun* 2008;76(10):4414-4421
- 32 罗勤,金守光.铜绿假单胞菌Ⅲ型分泌系统的分子调控机制.微生物学报 2008;48(10):1413-1417
- 33 Sharma P, Guha S, Garg P, *et al.* Differential expression of antimicrobial peptides in corneal infection and regulation of antimicrobial peptides and reactive oxygen species by type III secretion system of *Pseudomonas aeruginosa*. *Pathog Dis* 2018;76(1)
- 34 Yan XT, Tumpey TM, Kunkel SL, *et al.* Role of MIP-2 in neutrophil migration and tissue injury in the herpes simplex virus - 1 - infected cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39(10):1854-1862
- 35 Cole N, Bao S, Willcox M, *et al.* Expression of interleukin-6 in the cornea in response to infection with different strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect Immun* 1999;67(5):2497-2502
- 36 胡建章,许建斌,黄定国,等.Th1/Th2细胞因子在小鼠真菌性角膜炎中的表达.中国实用眼科杂志 2010;28(8):919-922
- 37 聂鑫鑫,朱敏,李美玉,等.TREM-1在细菌性化脓性角膜炎中的作用及其分子机制.中山大学学报(医学科学版) 2012;33(3):305-310
- 38 Hazlett LD, McClellan S, Kwon B, *et al.* Increased severity of *Pseudomonas aeruginosa* corneal infection in strains of mice designated as Th1 versus Th2 responsive. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(3):805-810
- 39 Gao N, Me R, Dai C, *et al.* Opposing Effects of IL-1Ra and IL-36Ra on Innate Immune Response to *Pseudomonas aeruginosa* Infection in C57BL/6 Mouse Corneas. *J Immunol* 2018;201(2):688-699
- 40 Karkhur S, Hasanreisoglu M, Vigil E, *et al.* Interleukin-6 inhibition in the management of non-infectious uveitis and beyond. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 2019;9(1):17
- 41 Yan C, Gao N, Sun H, *et al.* Targeting Imbalance between IL-1 β and IL-1 Receptor Antagonist Ameliorates Delayed Epithelium Wound Healing in Diabetic Mouse Corneas. *Am J Pathol* 2016;186(6):1466-1480