

炎症和氧化应激在干眼发病中的作用及干眼的抗炎治疗

刘 慧,赵少贞

引用:刘慧,赵少贞. 炎症和氧化应激在干眼发病中的作用及干眼的抗炎治疗. 国际眼科杂志 2020;20(11):1920-1923

基金项目:天津市教委科研项目(No.2018KJ054)

作者单位:(300384)中国天津市,天津医科大学眼科医院 天津医科大学眼视光学院 天津医科大学眼科研究所

作者简介:刘慧,毕业于天津医科大学,博士,主治医师,研究方向:屈光手术、角膜疾病。

通讯作者:赵少贞,毕业于天津医科大学,博士,博士研究生导师,主任医师,教授,研究方向:屈光手术、角膜疾病. zhaosz1997@sina.com

收稿日期:2020-07-13 修回日期:2020-09-25

摘要

干眼在全球的患病率日益增高,其发病机制尚不明确。研究表明炎症和氧化应激是其主要的致病机制。体内和体外的多种刺激因素都会激活氧化应激反应,活性氧水平与抗氧化酶作用的失衡会激活炎症反应,造成眼表组织损伤,最终导致干眼。本文综述炎症和氧化应激在干眼发病中的重要作用及抗炎治疗。

关键词:干眼;炎症;氧化应激

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.11.17

Inflammation and oxidative stress in dry eye

Hui Liu, Shao-Zhen Zhao

Foundation item: Scientific Research Project of Tianjin Municipal Commission of Education (No.2018KJ054)

Tianjin Medical University Eye Hospital; Tianjin Medical University Eye Institute; College of Optometry and Ophthalmology, Tianjin Medical University, Tianjin 300384, China

Correspondence to: Shao-Zhen Zhao. Tianjin Medical University Eye Hospital; Tianjin Medical University Eye Institute; College of Optometry and Ophthalmology, Tianjin Medical University, Tianjin 300384, China. zhaosz1997@sina.com

Received: 2020-07-13 Accepted: 2020-09-25

Abstract

• The incidence of dry eye is increasing worldwide, and its pathogenesis is unclear yet. Studies have shown that oxidative stress is an important factor leading to many acute and chronic diseases and aging. The ocular surface contribute the first line of defense to the eye from oxidative stress, which is caused by the imbalance between the production of reactive oxygen species and anti-oxidative system. This review focuses on the evaluation of the influence of inflammation and oxidative

stress emphasizing their relation with the pathogenesis of dry eye and anti-inflammation strategy.

• KEYWORDS: dry eye; inflammation; oxidative stress

Citation: Liu H, Zhao SZ. Inflammation and oxidative stress in dry eye. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020;20(11):1920-1923

0 引言

干眼患病率以非常快的速度在增加。在世界范围内,干眼已成为眼科患病率最高的眼病之一。我国的干眼患病率约为20%~52.4%^[1]。2020-06中国干眼专家共识将干眼定义为:干眼是多因素引起的慢性眼表疾病,是由泪液的质、量及动力学异常导致的泪膜不稳定或眼表微环境失衡,可伴有眼表炎症反应、组织损伤及神经异常,造成眼部多种不适症状和(或)视功能障碍^[2]。定义中明确提到干眼伴随眼表炎症及其引发的眼表组织损伤。眼表的上皮细胞是维持眼表正常的关键结构。作为眼表面的第一道屏障及干眼发病中的主要效应组织,其在不同类型干眼中的改变具有较高相似性^[3-4]。干眼的发病机制尚未完全明确,多由衰老、激素水平变化、自身免疫性疾病和外部环境因素引起。环境因素包括暴露于紫外线(UV)辐射、大气污染物和臭氧等,起到越来越显著的作用。此外,眼部手术如角膜屈光手术与白内障手术等、长期使用眼局部药物如抗青光眼药物等也可导致干眼。许多研究通过对眼表组织和泪液中的氧化损伤生物标志物的检测,包括4-羟基壬烯醛(4-HNE)、8-羟基-2-脱氧鸟苷(8-OHdG)和丙二醛(MDA)等^[5],证实上述因素会增加眼表氧化应激反应(reactive oxidative stress, ROS),而活性氧的产生与抗氧化系统作用的失衡又会导致氧化损伤,从而激发炎症反应^[6]。眼表损伤常伴有结膜杯状细胞凋亡,导致泪膜不稳定,泪液渗透压升高,进一步诱导活性氧的产生,激活炎症反应,加重角膜和结膜上皮细胞的凋亡^[3],形成恶性循环。氧化应激作为干眼发病的重要机制,可以激活眼表的炎症反应,二者之间的关系密不可分,互为因果,均在干眼发病机制中起到关键作用。

1 氧化应激与干眼

1.1 氧化应激与眼表损伤 氧化应激是美国RS.Sohal于1990年提出的一种病理生理概念^[7],是指机体在内外环境的有害刺激下,体内产生活性氧自由基和活性氮自由基所引起的细胞和组织的生理和病理反应^[8-9]。

氧化应激是导致许多急慢性疾病和衰老的重要机制。酶抗氧化系统和非酶抗氧化系统在机体的抗氧化中起到主要作用。超氧化物歧化酶(SOD)是主要的抗氧化系统,包括以下3种成分:细胞质内的SOD1(CuZn-SOD)、线粒体基质中的SOD2(Mn-SOD)及细胞外的SOD3^[10]。SOD酶家族是所有组织中的主要抗氧化系统,负责从细胞中清除ROS。当氧化应激平衡被破坏时,过度产生的ROS对脂质、蛋白质、碳水化合物和核酸造成的损害都可导致细

胞损伤或死亡^[7]。细胞能克服轻微的干扰恢复原始状态及功能,而中等程度的氧化应激会触发细胞凋亡,更加严重的氧化应激则会直接导致细胞死亡^[11]。Behndig 等^[12]研究发现,SOD 同工酶在人眼内不同组织中(泪液、角膜、巩膜、房水、晶状体、玻璃体及视网膜)的活性不同,其中在视网膜中活性最高,其次为巩膜和角膜,而泪液中含有 SOD 水平较低。眼表组织中 SOD 酶缺乏引起的 ROS 积累,可能导致睑板腺疾病和干眼^[7]。

眼表作为眼睛接触外界环境变化的第一道防线,面临诸多挑战,如风、紫外线照射、极端温度、污染物、刺激物和烟雾等,这些因素都会不同程度地激活 ROS 并造成眼表损伤。环境中的臭氧可以降低抗氧化酶如溶菌酶的活性,引起眼表的持续性损伤^[13]。吸烟也是导致泪膜功能障碍的重要因素^[14-15]。Matsumoto 等^[16]证明烟草烟雾的慢性刺激会增加泪液中乙酰-赖氨酸(HEL)及氧化应激标记物水平的升高。Rummenie 等^[17]也证实在被动吸烟的人群中,即使时间短暂也会对泪膜和眼表健康产生一定的影响;泪液中的脂质过氧化产物及炎性细胞因子增加,并伴有黏膜防御功能降低,从而导致泪液不稳定及眼表上皮细胞的损伤。此外,急性暴露于 UV-B 也可引起角膜上皮细胞损伤及脱落,在临床中常见患者过度暴露于焊接电弧或太阳辐射后的角膜上皮损伤。长期暴露于强紫外线照射、大气污染、粉尘过多等恶劣环境中,也会导致 ROS 标记物升高,激活细胞调节因子,削弱角膜上皮细胞层的再生能力^[7],造成眼表损伤。

Shimmura 等研究发现,亚阈值 UV-B 可促进角膜上皮细胞内过氧化物产生,而泪液中的乳铁蛋白可能减轻紫外线照射对角膜上皮的损伤。另外,Birkedal-Hansen 报道了基质 MMP-9 基因表达水平的显著增加,可以溶解角膜上皮基底膜,在细胞外基质的降解中起作用,并通过 IV 型胶原的分解参与炎症细胞的运输和炎症。

炎症反应是重要的无氧自由基的来源。活化的吞噬细胞会分泌大量超氧化物自由基,并形成前列腺素和白三烯生物等副产物。泪液、睑板腺和线粒体中自由基生成与自由基清除系统之间的失衡可能导致 ROS 蓄积和组织的炎症。其中膜的脂质过氧化、蛋白质的氧化修饰及 DNA 的氧化损伤等反应与细胞损伤关系密切。Park 等^[18]通过检测非干燥综合征患者泪膜和眼表过氧化物的表达,证实 4-HNE 和 MDA 水平与 BUT、Schirmer 泪液值、泪液清除率、角膜上皮病评分、结膜杯状细胞密度和症状评分显著相关($P < 0.05$);干眼患者结膜中的 4-HNE 和 MDA 表达增加。这些发现有助于进一步证实氧化应激对眼表损伤的影响。

1.2 氧化应激与环境相关干眼 近 20a 来随着空气污染程度加重,干眼患病率显著提高,氧化应激在干眼发病机制中具有重要作用这一论点再次得到证实。大量干眼相关的细胞学实验及动物试验表明,角膜、结膜和泪腺损伤与氧化应激有着密切的关系。Liu 等^[19]证实高渗条件下培养可以诱导人角膜上皮细胞氧化应激反应的激活,同时伴有 SOD1 等抗氧化酶表达水平降低,而这一模型也是国际公认的干眼细胞模型。Nakamura 等^[20]研究显示,在眨眼受抑制的干眼小鼠模型中,角膜浅表点状改变与氧化应激标志物(包括 8-OHdG、MDA 和 4-HNE)的升高有关;伴随眨眼频率的降低,干眼中氧化应激的积累与角膜上皮改变之间存在很强的相关性。Wakamatsu 等报道,SOD1 KO 小

鼠与野生型小鼠相比,泪腺的氧化损伤和炎症浸润显著增加,泪液分泌明显减少,提示 SOD1 KO 小鼠也可以作为一种干眼的小鼠模型^[21]。在临床研究中,Choi 等^[22]发现非干燥综合征干眼患者的泪膜和眼表中晚期脂质过氧化标记物(4-HNE 和丙二醛)表达增加,且丙二醛水平与泪膜破裂时间、Schirmer 评分、角膜染色评分、结膜杯状细胞密度及症状评分相关。这些关于氧化应激和干眼发病机制的研究为发现氧化应激在干眼发病机制中的重要作用奠定了良好的基础。

1.3 抗氧化应激在干眼治疗中的作用 研究表明,抗氧化应激可以作为有效的干眼局部治疗方法。动物实验表明,一些植物中提取的 L-肉毒碱和紫檀芪可以减少氧化应激反应的产生;硒蛋白 P 和 α -酸也可以通过抗氧化应激来治疗干眼^[5]。在小鼠干眼模型中,全身应用乳铁蛋白可改善泪腺的氧化损伤和泪液功能。泪液中乳铁蛋白通过结合游离铁,减少羟基自由基产生,发挥抗氧化作用,维持细胞内的正常菌群,从而减少眼表感染发生率以及改善干眼的症状和体征^[13]。临床研究还表明,在 Sjögren 综合征患者中,泪腺损伤造成抗氧化酶产生减少,从而引起乳铁蛋白活性的降低。通过口服乳铁蛋白补充剂对提高泪液稳定性和改善眼表损伤具有一定的保护作用^[23]。随着研究的深入、预防医学及环境科学的发展,眼表氧化应激的作用也将备受关注,局部与全身使用抗氧化剂治疗干眼具有很好的前景。

2 炎症与干眼

2.1 炎症反应在干眼发病中的作用 虽然干眼的发病机制尚未明确,但截止 2013 年期间,PubMed 和其他网络数据库发表了关于干眼细胞模型、动物模型以及人体试验的多达四千余篇英文文献,其中有 11.3% 的文献与炎症相关。这些研究提出了炎症在干眼的发病机制中具有非常重要的作用^[3],而且在很大程度上将干眼指向了眼表自身免疫性疾病。固有免疫及适应性免疫均在干眼的病理及病程进展中起到至关重要的作用。眼表组织的炎症反应,可以引起泪液渗透压升高,泪膜稳定性降低,而以上改变又会进一步加剧眼表损伤,并启动适应性免疫反应和固有免疫反应的炎症级联作用^[3]。慢性疾病通常是免疫失调导致的连续的炎症反应循环;同样干眼也是一个慢性的炎症循环造成的免疫失调,绝非单纯的一种免疫应答。了解这一免疫调节过程对明确眼表炎症反应在干眼发病机制中的作用非常关键。

2.2 干眼相关免疫反应 作为血管组织对损害性刺激的复杂生物反应,炎症可以帮助机体启动免疫应答并清除有害刺激,促进愈合。上皮细胞提供第一道先天免疫防线,以抵御病原体和有害刺激物的侵袭。急性炎症反应一般由中性粒细胞介导,而慢性炎症反应则由巨噬细胞、单核细胞和树突状细胞介导完成。

在各种类型的干眼中,即使是轻度干眼,干眼炎症的证据也得到充分证明,其中包括结膜和泪腺中免疫细胞浸润,角膜中树突状细胞密度增加,泪液中炎症因子水平升高。泪腺和结膜的组织病理学检查显示,干燥综合征和非干燥综合征干眼患者都有淋巴细胞浸润^[24]。此外,泪腺的神经信号可以被炎症介质抑制^[25],剥夺腺体所需的神经营养支持并破坏泪腺的结构和功能。其发生机制为结膜组织及泪腺的炎性细胞浸润,免疫相关抗原的上调,炎症因子表达增加,泪腺腺泡细胞的膜运输障碍,结膜鳞

状化生和杯状细胞丧失等。机体如果伴有激素水平变化或自身免疫因素影响,一旦受外来因素干扰(如局部感染、过敏、药物和污染等)细胞级联反应均可导致细胞凋亡增加。因此炎症作为眼表损伤的关键机制之一,既是细胞损伤的诱因也是结果,严重的干眼往往处于炎症和眼表损伤的恶性循环之中。

2.3 炎症与氧化应激的关系 干燥是眼表面的一种潜在压力,氧化应激对眼表上皮有直接的促炎作用,并引发二次免疫反应,从而加剧眼表损伤。在干眼发病机制中,氧化应激与炎症反应之间存在密切联系,但二者与细胞内反应的本质联系和作用机制仍需进一步探讨^[6]。Nakamura等^[20]对干眼患者的泪液检测发现,泪液中氧化应激水平的升高同时伴随炎症物质的产生,硫代巴比妥酸法和髓过氧化物酶活性检测过氧化脂质水平,可以作为组织炎症反应和氧化损伤的重要评价方法,已检测到在干眼患者中存在多形核白细胞和组织氧化损伤,而上述变化可以加重眼表损伤。Liu等^[19]证实高渗透诱导人角膜上皮细胞氧化应激模型中,SOD1等抗氧化酶水平降低,NF- κ B炎症通路激活,IL-6等炎症因子表达增加,而抗氧化治疗可上调SOD1水平,抑制NF- κ B通路激活,减轻细胞炎症反应。在很多干眼细胞模型和动物模型中的研究表明,氧化应激和炎症反应及其相互作用在干眼发病中起重要作用。

2.4 抗炎在干眼治疗中的作用 Baudouin提出了“炎症的恶性循环”作为干眼的核心驱动力的概念,炎症恶性循环包括泪膜不稳定,泪液高渗,角膜/结膜细胞凋亡以及眼表炎症,内在和外在外在因素都可能加速循环从而加剧干眼,打破这种循环对治疗干眼至关重要^[26]。抗炎在干眼治疗中的作用反证了炎症是干眼的核心机制之一。目前抗炎治疗的药物包括糖皮质激素、CsA^[27]、免疫调节剂^[28-29]以及中医疗法等^[29]。

目前获得许可的干眼局部抗炎药物治疗主要包括免疫抑制剂(糖皮质激素)、免疫调节剂(0.05%环孢素眼用凝胶和0.09%环孢素滴眼液)以及近期上市的LFA-1拮抗剂lifitegrast 5%滴眼液等^[24,30-31]。

2.4.1 糖皮质激素 糖皮质激素可以抑制T细胞、B细胞介导的广泛的特异性免疫并抑制前炎症细胞因子的产生。作为多种炎症介质的有效抑制剂,局部糖皮质激素可有效中断炎症周期,抑制NF- κ B通路中细胞因子IL-1、TNF- α 、ICAM-1及基质金属蛋白酶等的表达,降低白细胞浸润眼组织产生的炎症^[32]。然而,干眼是慢性疾病,需长期用药,糖皮质激素的副作用限制了它的长期使用(如在激素性青光眼、白内障、伤口愈合延迟、眼部感染、黄斑囊样水肿等)。

2.4.2 环孢素 局部环孢素A(CsA)治疗可用于增加干燥综合征患者泪液的产生。CsA通过与亲环蛋白形成细胞内复合物来抑制钙调磷酸酶途径,促进泪液产生以及增加杯状细胞密度。研究表明CsA对干眼免疫通路的众多分子产生影响,包括抑制T细胞活化,减少IL-2和IL-6,亲环蛋白介导的基因转录,以及减少上皮细胞和杯状细胞的细胞凋亡^[33]。一项多中心临床研究表明,0.05%~0.1% CsA治疗可显著降低中度至重度干眼患者的眼表HLA-DR等炎症因子和凋亡标志物的表达。干眼患者使用0.05%~0.1% CsA 6mo后,眼表淋巴细胞活化减少,结膜杯状细胞增加,同时未发现安全性问题^[24]。Restasis(0.05%环孢素)是2003年获得美国FDA批准的环孢霉

素A乳剂,用于慢性、中度至重度干眼的长期治疗;Cequa(0.09%环孢素滴眼液)于2018-08获得美国FDA批准,用于干眼患者的治疗,是目前获FDA批准的最高浓度的环孢素。

2.4.3 其他抗炎治疗 XII DRA(lifitegrast眼溶液)是一种淋巴细胞功能抗原-1(LFA-1)拮抗剂,于2016年被FDA批准用于干眼症状和体征的治疗^[34]。lifitegrast可以高亲和力特异性阻断ICAM-1与LFA-1的结合,同时作用于干眼免疫调节途径的传入和传出通路。在传入通路中,它可能会阻止眼表面树突状细胞与淋巴组织内皮细胞之间的LFA-1:ICAM-1相互作用,从而抑制幼稚树突状细胞迁移并归巢至引流淋巴结或激活眼表面静息T细胞。在传出通路中,lifitegrast可能会抑制活化的T细胞向结膜的迁移以及结膜上皮的募集。在实验模型中,lifitegrast可通过抑制IFN- γ ,IL-1 β ,IL-10和巨噬细胞炎症蛋白1 α 水平起到抗炎作用。

综上所述,炎症和氧化应激均是干眼发病机制中的重要环节,而炎症的恶性循环可以启动免疫反应或造成免疫失调。抗炎和抗氧化应激在干眼治疗中不可或缺,其有效性也进一步证明了氧化应激和炎症在干眼发病中的作用。

参考文献

- 1 Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf* 2017;15(3):276-283
- 2 刘祖国. 中国干眼专家共识:定义和分类(2020年). *中华眼科杂志* 2020;56(6):418-422
- 3 Seen S, Tong L. Dry eye disease and oxidative stress. *Acta Ophthalmol* 2018;96(4):e412-e420
- 4 Aguilar AJ. Tears osmolarity in dry eye. *Arq Bras Oftalmol* 2008;71(6 Suppl):69-71
- 5 Wei Y, Asbell PA. The core mechanism of dry eye disease is inflammation. *Eye Contact Lens* 2014;40(4):248-256
- 6 Wakamatsu TH, Dogru M, Tsubota K. Tearful relations: oxidative stress, inflammation and eye diseases. *Arq Bras Oftalmol* 2008;71(6 Suppl):72-79
- 7 Dogru M, Kojima T, Simsek C, et al. Potential Role of Oxidative Stress in Ocular Surface Inflammation and Dry Eye Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59(14):163-168
- 8 Wakamatsu TH, Dogru M, Matsumoto Y, et al. Evaluation of lipid oxidative stress status in Sjogren syndrome patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(1):201-210
- 9 Kawashima M, Nakamura S, Izuta Y, et al. Dietary Supplementation with a Combination of Lactoferrin, Fish Oil, and Enterococcus faecium WB2000 for Treating Dry Eye: A Rat Model and Human Clinical Study. *Ocul Surf* 2016;14(2):255-263
- 10 Drechsel DA, Patel M. Role of reactive oxygen species in the neurotoxicity of environmental agents implicated in Parkinson's disease. *Free Radic Biol Med* 2008;44(11):1873-1886
- 11 Valko M, Morris H, Cronin MT. Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr Med Chem* 2005;12(10):1161-1208
- 12 Behndig A, Karlsson K, Johansson BO, et al. Superoxide dismutase isoenzymes in the normal and diseased human cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42(10):2293-2296
- 13 Forteza R, Casalino - Matsuda SM, Monzon ME, et al. TSG-6 potentiates the antitissue kallikrein activity of inter-alpha-inhibitor through bikunin release. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007;36(1):20-31
- 14 Satici A, Bitiren M, Ozardali I, et al. The effects of chronic smoking on the ocular surface and tear characteristics: a clinical, histological and biochemical study. *Acta Ophthalmol Scand* 2003;81(6):583-587
- 15 Altinors DD, Akça S, Akova YA, et al. Smoking associated with

- damage to the lipid layer of the ocular surface. *Am J Ophthalmol* 2006; 141(6):1016-1021
- 16 Matsumoto Y, Dogru M, Goto E, *et al.* Alterations of the tear film and ocular surface health in chronic smokers. *Eye (Lond)* 2008; 22(7): 961-968
- 17 Rummenie VT, Matsumoto Y, Dogru M, *et al.* Tear cytokine and ocular surface alterations following brief passive cigarette smoke exposure. *Cytokine* 2008; 43(2):200-208
- 18 Park B, Jo K, Lee TG, *et al.* Polydatin Inhibits NLRP3 Inflammasome in Dry Eye Disease by Attenuating Oxidative Stress and Inhibiting the NF- κ B Pathway. *Nutrients* 2019; 11(11):2792
- 19 Liu H, Frank G, Algenio C, *et al.* Zidovudine protects hyperosmolarity-stressed human corneal epithelial cells via antioxidant pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 499(2):177-181
- 20 Nakamura S, Shibuya M, Nakashima H, *et al.* Involvement of oxidative stress on corneal epithelial alterations in a blink-suppressed dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48(4):1552-1558
- 21 Kojima T, Dogru M, Ibrahim OM, *et al.* The effects of 3% diquafosol sodium application on the tear functions and ocular surface of the Cu, Zn-superoxide dismutase-1 (Sod1)-knockout mice. *Mol Vis* 2014; 20: 929-938
- 22 Choi W, Lian C, Ying L, *et al.* Expression of Lipid Peroxidation Markers in the Tear Film and Ocular Surface of Patients with Non-Sjogren Syndrome; Potential Biomarkers for Dry Eye Disease. *Curr Eye Res* 2016; 41(9):1143-1149
- 23 Dogru M, Matsumoto Y, Yamamoto Y, *et al.* Lactoferrin in Sjogren's syndrome. *Ophthalmology* 2007; 114(12):2366-2367
- 24 Baudouin C, Irkeç M, Messmer EM, *et al.* Clinical impact of inflammation in dry eye disease: proceedings of the ODISSEY group meeting. *Acta Ophthalmol* 2018; 96(2):111-119
- 25 Zoukhri D. Effect of inflammation on lacrimal gland function. *Exp Eye Res* 2006; 82(5):885-898
- 26 Rhee MK, Mah FS. Inflammation in Dry Eye Disease: How Do We Break the Cycle? *Ophthalmology* 2017; 124(11s):14-19
- 27 Kim EC, Choi JS, Joo CK. A comparison of vitamin a and cyclosporine a 0.05% eye drops for treatment of dry eye syndrome. *Am J Ophthalmol* 2009; 147(2):206-213
- 28 Lemp MA. Advances in understanding and managing dry eye disease. *Am J Ophthalmol* 2008; 146(3):350-356
- 29 Latkany R. Dry eyes; etiology and management. *Curr Opin Ophthalmol* 2008; 19(4):287-291
- 30 White DE, Zhao Y, Jayapalan H. Treatment Satisfaction Among Patients Using Anti-Inflammatory Topical Medications for Dry Eye Disease. *Clin Ophthalmol* 2020; 14:875-883
- 31 Araki-Sasaki K, Katsuta O, Mano H, *et al.* The effects of oral and topical corticosteroid in rabbit corneas. *BMC Ophthalmol* 2016; 16(1):160
- 32 Mu PY, Chu CC, Yu D, *et al.* PPAR γ : the dominant regulator among PPARs in dry eye lacrimal gland and diabetic lacrimal gland. *Int J Ophthalmol* 2020; 13(6):860-869
- 33 Strong B, Farley W, Stern ME, *et al.* Topical cyclosporine inhibits conjunctival epithelial apoptosis in experimental murine keratoconjunctivitis sicca. *Cornea* 2005; 24(1):80-85
- 34 Periman LM, Perez VL, Saban DR, *et al.* The Immunological Basis of Dry Eye Disease and Current Topical Treatment Options. *J Ocul Pharmacol Ther* 2020; 36(3):137-146