

泪腺类器官的研究进展

莫亚欣, 刘新宇, 郭惠怡, 陈鑫, 陈强

引用: 莫亚欣, 刘新宇, 郭惠怡, 等. 泪腺类器官的研究进展. 国际眼科杂志, 2025, 25(3): 395-399.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No.81503621); 中国中医科学院眼科医院高水平中医医院课题 (No.GSP5-32)

作者单位: (100040) 中国北京市, 中国中医科学院眼科医院

作者简介: 莫亚欣, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼部疾病的基础研究。

通讯作者: 陈强, 博士, 研究员, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼部疾病的基础研究. qiangchen2015@sina.com

收稿日期: 2024-06-13 修回日期: 2025-01-15

摘要

泪腺类器官是一种新型的体外培养组织模型, 与泪腺器官相似, 保留了原有的泪腺组织学和分子生物学特性。该模型能够更真实地再现泪腺的生理环境、导管系统和泪膜蛋白分泌等特征。为研究泪腺的生理病理基础、建立疾病模型、开展再生医学应用和药物筛选提供了新的平台。目前, 类器官技术不断发展, 体外培养泪腺的方法不断更新, 逐渐克服了培养难度、成本以及培养时间等方面的问题, 具有广泛的应用前景。文章总结了国内外泪腺类器官研究的最新进展, 探讨了泪腺类器官的发展、3D 构建技术以及在临床应用方面的潜力。以期为泪腺损伤性疾病的临床研究提供新的思路, 促进泪腺类器官在药物研发、个性化诊疗等领域的更广泛应用。

关键词: 类器官; 泪腺; 3D 构建技术; 临床应用; 药物研发

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2025.3.10

Research progress of lacrimal gland organoids

Mo Yaxin, Liu Xinyu, Guo Huiyi, Chen Xin, Chen Qiang

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No.81503621); Central High-level Traditional Chinese Medicine Hospital Project of Eye Hospital China Academy of Chinese Medical Sciences (No.GSP5-32)

Eye Hospital China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100040, China

Correspondence to: Chen Qiang, Eye Hospital China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100040, China. qiangchen2015@sina.com

Received: 2024-06-13 Accepted: 2025-01-15

Abstract

• The lacrimal gland organoids are innovative *in vitro* cultured tissue model that mimics the lacrimal gland,

retaining its original histological and molecular biological properties. This model can more accurately reproduce the physiological environment of the lacrimal gland, including its ductal system and tear film protein secretion. It offers a new platform for studying the physiopathological basis of the lacrimal gland, establishing disease models, conducting regenerative medicine applications, and performing drug screening. Currently, organoids technology is continuously evolving, with ongoing updates to the methods for *in vitro* culturing of the lacrimal gland. These advancements gradually address challenges related to cultivation complexity, cost, and time, demonstrating a wide range of application potential. In this paper, we summarize the latest progress in lacrimal gland organoids research both domestically and internationally, exploring the development of lacrimal gland organoids, 3D construction technologies, and their potential for clinical applications, in order to provide new insights for clinical research on lacrimal gland-related diseases and to promote broader application of lacrimal gland organoids in drug development and personalized diagnosis and treatment.

• KEYWORDS: organoids; lacrimal gland; 3D construction technology; clinical application; drug development

Citation: Mo YX, Liu XY, Guo HY, et al. Research progress of lacrimal gland organoids. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)*, 2025, 25(3): 395-399.

0 引言

泪腺作为眼球的外分泌腺, 与泪囊和泪小管系统相连, 协同调节泪液的产生和排出, 以维持泪膜的稳定性, 同时泪腺还合成乳铁蛋白和溶菌酶等可以保护眼睛的防御蛋白^[1], 对眼表健康至关重要, 因此了解泪腺发育及探索治疗研究显得尤为重要。泪腺功能损伤会引起多种眼表疾病, 例如干眼 (dry eye disease, DED)^[2]。随着现代生活节奏加快和环境污染的加剧, DED 发病率逐年上升, 然而目前 DED 在临床上尚缺乏长期有效的治疗方法, 还可能导致结膜充血、角膜上皮损伤等问题。类器官是由具有干细胞潜力的细胞通过新兴的 3D 培养技术构建的器官或组织的三维微型版本, 具有其对应物相似的形态和功能^[3]。近年来, 随着干细胞技术和组织工程学的飞速发展, 类器官技术已在各种组织器官上取得了突破性的进展。伴随着体外培养再生医学的开始, 泪腺类器官技术也逐渐兴起, 这些由胚胎干细胞或诱导多能干细胞通过体外 3D 构建的泪腺器官结构具有与人体泪腺相似的组织学特征、免疫标记特征、基因表达模式。当泪腺类器官移植到受体大鼠的眼睛周围时, 功能逐渐成熟, 可以形成管腔并

产生泪液及泪膜蛋白,维持泪膜的稳定性^[4]。与先前的二维泪腺组织相比,二维泪腺组织中的干细胞数量较少,长期培养会降低其干细胞分化能力,而三维泪腺类器官的生长周期延长,能够更好地保留泪腺组织的生长特性,为泪腺疾病提供了更为成功的替代方案^[5]。目前泪腺类器官作为一种新型技术对干眼等泪腺损伤性疾病的治疗具有非常大的潜力。本文将对泪腺类器官的发展、3D培养技术进展以及泪腺类器官的临床应用进行综述。

1 泪腺的组织结构和发育

泪腺分为主泪腺和副泪腺,主泪腺位于眼眶外上方的泪窝内,是一个复合小管腺体,由腺泡和相互连接的导管腺体组成,包括小叶内、小叶间和末端分泌管^[6]。腺泡和导管均由两层细胞组成,腺泡内层为圆柱状腺泡细胞,这些细胞围绕成一个圆腔,是分泌泪液的主要部分,外层为扁平的肌上皮细胞,呈星形、纺锤形,位于基底膜上^[7]。导管内层为柱状导管细胞,外层为肌上皮细胞,腺泡细胞的管腔侧连接到由立方体导管细胞里的分泌管,肌上皮细胞提供支撑和收缩功能,以帮助分泌泪液,同时参与上皮和基质的信号交换^[8]。这三类细胞的协调作用使得泪腺能够有效地分泌和排出泪液,从而保持眼睛的润滑和清洁。

泪腺发育起源于上皮和间充质之间的相互作用。眼周间充质发出的 Fgf10 感应信号启动泪腺形态发生^[9],此过程中,颞侧上穹窿部结膜上皮细胞逐渐陷入中胚叶组织内,上皮室上皮芽和主导管从眼睛延伸,到达间充质囊。随后,上皮室在周围的间充质中启动导管浸润,并开始产生分支,在每个分支的末端产生末端芽发育为成熟的泪腺^[10]。

人类胚胎泪腺的发育分为三个阶段^[11]:第一阶段为假定腺体阶段,上穹窿上皮增厚并且周围的间充质凝结;第二阶段为上皮芽期,在结膜上穹窿区域形成结节状结构,最后在上皮芽内形成管腔;第三阶段是腺体成熟阶段,腺体开始呈现成年形态,随后泪腺分为眼眶和眼睑两个部分,并形成腺泡和腺基质的血管化和腺体支配神经。

2 泪腺类器官的发展

泪腺类器官的发展经历了多个阶段。1989年,Hann等^[12]提出了标准 Sprague-Dawley 大鼠泪腺泡细胞的培养方案,开启了体外培养泪腺的研究。随后在2009年,Schrader等^[13]成功促进了含有泪腺腺泡细胞的三维细胞球体的发育。然而,由于中枢细胞凋亡的存在,这种简单的三维细胞群落并不适合作为临床移植的组织等效物。2012年,Tiwari等^[14]利用人泪腺进行原代培养,发现了由上皮细胞、肌上皮细胞和祖干细胞混合而成的细胞群体。这些细胞形成了具有导管状连接的“球状体”,提示导管的存在,并证明了这些细胞群体具有分泌功能。2013年,Hirayama等^[15]采用器官组织胚芽法,将生物工程泪腺移植到眶外泪腺缺损模型小鼠中,成功重建了与受体组织整合的3D结构。随后的研究涉及到泪腺类器官培养技术的改善,如悬滴培养^[16]、基于支架的脱细胞支架培养法^[17]以及建立无血清培养物^[18]等;同时,泪腺的发育研究也有所进展,如用上皮标记物追踪到泪腺的发育^[19],以及发现类器官各结构发育来源等^[20]。2018年,Tiwari

等^[21]研究发现这些3D“泪球”还能将可量化的泪液蛋白分泌到条件培养基中。同时在干细胞的帮助下,类器官在炎症诱导的DED动物模型中具有自我修复作用^[5]。到2022年,Hayashi等^[4]成功从人类胚胎干细胞(embryonic stem cells,ESC)细胞和人工诱导多能干细胞中生成了三维泪腺样组织类器官,并移植至大鼠眼周后表现出功能性成熟。2023年,Bannier-Hélaouët等^[22]公布了建立和维持泪腺类器官的详细步骤,并通过基因编辑器对其进行基因修饰和通过原位植入小鼠来探测其再生潜力。直至2024年,Gleixner等^[23]将SV40基因插入到原代人泪腺细胞中进行永生化,并应用于3D模型构建。这些研究显示出泪腺类器官在组织工程和临床应用上的潜力,尽管后续研究仍在不断进行。

3 泪腺类器官3D构建技术

3.1 无支架3D构建技术 在泪腺组织工程中,存在许多无支架培养系统,即不依赖于支持结构来促进细胞黏附、生长和扩散,使细胞能够聚集形成组织状球体。这些球体能够形成自身的细胞外基质(extracellular matrix,ECM),因此不需要外源性支架或基质。泪腺无支架3D构建包括三种形式:(1)非贴壁表面培养系统:这种方法能够使细胞聚集成球状体,尽可能地减少泪腺细胞的贴壁、蛋白吸收和酶活性,从而维持细胞以悬浮、不贴壁的状态生长^[24]。(2)悬滴法:将细胞悬浮液滴滴在组织培养皿的内盖上,随后将盖子倒置,并通过表面张力将液滴固定在原位。液滴的尖端就会形成一个球体,细胞则能够在球体内增殖。通过调整细胞悬液的细胞密度,可以控制泪腺细胞球的大小^[16]。(3)旋转生物反应器培养法:这种方法将高密度细胞悬浮液置于生物反应器中,通过18 r/min的速度旋转使细胞悬液保持运动状态,从而防止细胞沉积和黏附在底物上,细胞以悬浮状态形成3D球体^[13]。然而,由于无支架培养技术可能导致在扩张和分化过程中缺乏间充质-上皮相互作用,因此其细胞的增殖和分化能力尚且较弱^[25]。

3.2 基于支架的3D构建技术 基于支架的3D培养系统利用天然或合成材料来支持细胞增殖、分化和功能发育从而形成类器官。常用的支架材料包括Matrigel和ECM凝胶等,通过这些支架可以获得具有三维结构的泪腺类器官。Bannier-Hélaouët等^[22]发表了人和小鼠泪腺细胞详细的ECM支架培养方案,该方案包括在泪腺细胞解离处理后,将细胞培养在支架上,通常铺在培养皿或培养孔板中,并添加包括FGF和EGF等生长因子来促进类器官的形成。支架的选择为类器官的成功培育提供了更多的可能性,已经成功应用的特定基质包括I5型胶原、脱细胞支架以及从EHS小鼠肉瘤中提取的溶解基底膜提取物,即基质胶和基底膜提取物^[26-27]。由于其固有的蛋白质组成和结构,脱细胞支架通常被优先选择^[28-29]。然而,基于支架的3D培养系统面临着一些普遍性问题,包括类器官类型和大小控制较为困难、可能存在异种成分、生物制造过程耗时以及基质的生物降解难以预测等^[25]。

3.3 生物打印3D培养系统 3D生物打印作为组织工程中的一项目新兴的突破性策略,可以制造出前所未有的复杂

和准确的活体结构^[30]。Rodboon 团队成功开发了三维生物组装纳米技术,利用磁性 3D 生物打印平台(magnetic 3D bioprinting platforms, M3DB)来生成功能性外分泌腺类器官。这项技术通过将细胞解离后浸泡在特定体积的磁性纳米颗粒溶液(magnetic nanoparticles, MNP)中,使实现细胞磁化,然后利用磁球体驱动器将它们在 3D 空间内排列组装成类器官^[31]。这种方法能够在更短的时间内自由组装可控的尺寸类器官,具有无异种成分、高度可扩展和可重复的优点。然而,目前生物打印仍面临 3 个主要挑战:制造结构的复杂性、印刷的准确性和工艺速度。此外,细胞的异质性、氧气和营养物质的持续供应和构建的几何形状,以及活细胞存在的限制因素,都对生物打印的效果和可行性产生影响。这些因素大大缩小了相容材料和制造条件的范围,并且在打印过程中无法最佳地维持支持长期细胞活力所需的条件^[30]。

4 泪腺类器官的应用

4.1 泪腺发育研究和疾病模型 在泪腺类器官的培养中,涉及许多关于泪腺发育的基因表达分析和信号通路研究,这对于了解泪腺发育和干眼的发生机制具有重要意义^[32]。通过微阵列分析发现,在 ED16.5 小鼠泪腺上皮细胞中存在高表达的特异性转录因子^[33]。随后,研究人员将 PAX6、SIX1 和 FOXC1 等人类同源基因的 mRNA 转染到人类胚胎干细胞中,结果表明这 3 个因子的共同作用在形态学改变中发挥了重要作用,并导致了与泪腺和上皮组织相关的几种标记物的表达。另一组研究应用了 TGF- β 抑制剂、SB-505124、Wnt 抑制剂 IWP-2 和 b-FGF 等小分子抑制剂,成功下调了多能性标志物的表达,同时上调了角膜上皮祖细胞标志物 p63 等转录因子,从而引导 hiPSCs 向角膜上皮细胞分化^[34]。同时,一些团队还利用泪腺类器官构建了疾病模型,用于干眼疾病的发生和进展机制进行研究。这些模型通过诱导类器官细胞衰老,观察衰老对外分泌腺分泌上皮功能的影响,并探究表观遗传修饰引发的下游通路基因不稳定性、基因疗法等^[35-37]。泪腺类器官模型在这些方面具有显著优势,为利用空间生物学成像策略在基因组、蛋白质组学甚至线粒体水平上研究衰老多组学标志物(如 β -半乳糖苷酶、p16、p21、Il6、Mcp1、CxCl1 和 Gdnf)提供了独特的机会,且被认为是可行的替代方案^[31]。

4.2 泪腺移植 2021 年全球干眼的发病率根据地区差异在 4.6% - 47.9% 之间,其中东亚和非洲地区是高发地区^[38]。随着人们日常生活环境的改变,如熬夜频率增加,长时间使用视屏终端等,干眼的发病率逐年上升,且呈现出成人多、低龄化趋势^[39]。因此,干眼的治疗正逐渐成为关注的焦点。目前,治疗方法主要集中在保存泪液或泪液替代物的方法进行干眼的治疗^[40],但这些方法的长期疗效不显著且治疗费用较高。

泪膜在眼表健康中扮演重要角色,它可以抑制病原体对眼表的侵袭,为气体交换提供空气-组织界面,并提供必需的营养物质和代谢物。泪膜的不稳定是干眼发生的重要原因^[41]。泪腺作为一个复合的小管腺,由腺泡和相互连接的导管系统组成,包括腺内、腺间和末梢分泌导管,

分泌泪膜的水性成分^[42],在维持泪膜稳定性中发挥关键作用。

2013 年, Hirayama 等^[15]将生物工程泪腺胚芽原位移植到具有眶外泪腺缺陷的成年小鼠中,这标志着泪腺的首次移植。生物工程的泪腺胚芽和硬腺胚芽都在体内发育并达到足够的生理功能,包括响应神经刺激和产生眼表保护性泪液。此后, Xiao 等^[18]研究表明移植后泪腺分泌增加、细胞浸润减少。进一步的研究将类器官与移植结合,验证其细胞分化、分泌能力与正常泪腺的相似性,证明其作为干眼治疗途径的潜力。然而,目前仍处于理论阶段,其体内结果有待进一步评估。祖细胞鉴定、增殖和分化的有效培养、表征方案的发展以及细胞池和储存能力的提升是将这些细胞成功移植到受损泪腺的关键条件^[43]。

4.3 药物筛选及开发 类器官的构建技术不断发展,使得类器官能够在体外呈现与原有器官相似的细胞增殖和分化,同时具备构建成功率高和培养速度快的特点。类器官可在较短时间内进行药物筛选,从样本采集到出具药敏结果的全流程较快,同时从可筛查的药物通量来说,利用类器官不仅可以在孔板上进行多种药物的筛查,每个药物还可以测试不同的浓度,多个实验平行开展。这为干眼药物筛选及开发提供了经济有效的方法。

2014 年 Zhang 等^[44]研究了诱导多能干细胞对辐射小鼠泪腺损伤的潜在防护机制,发现抑制 p38/JNK 通路或增加高水平中间因子水平可能是辐射诱导的泪腺损伤的治疗靶点,对药物开发领域有一定启发。Rodboon 等^[25]发现应用高分辨率爱普生平板扫描仪可以量化细胞间相互作用和泪腺球体的生产效率, M3DB 可以作为未来外分泌腺类器官高通量药物筛选的可行体外平台。

目前,泪腺类器官应用于药物筛选仍处于验证阶段,类器官的培养难度大,成本高,尚未得到广泛应用。然而,由于其具备原有泪腺的生物学特征,并且能够稳定传代,用于药物筛选具有独特优势。在未来,泪腺类器官有望为临床药物筛选开发提供更好的平台。

5 不足和展望

泪腺类器官的出现为改善泪腺功能障碍的现有治疗方案提供了巨大的潜力,与其他干眼治疗研究热点相比,如间充质干细胞源性外泌体,泪腺类器官能够提供更为复杂的生理学研究模型,特别是在模拟器官发育、疾病进程和药物反应方面^[45]。在体外模型研究方面,与转基因干眼小鼠模型相比,泪腺类器官能够在体外更好地模拟器官的微观环境和功能,为疾病机制研究和新药开发提供了简单且可控的平台^[46]。然而,泪腺类器官尚且存在一些不足。在泪腺类器官培养方面,关于自然细胞更新和损伤时的再生能力的了解仍然知之甚少,这在一定程度上阻碍了干眼治疗方案的开发。另外,目前的类器官血管化仍需要进一步完善,长期以来,缺乏合适的血管系统一直是类器官培养中的一大挑战。由于类器官内部缺乏脉管系统的发育,导致缺乏适合活体组织生长发育的微环境,只能依赖物质弥散的方式获取营养,健康组织仅限于类器官浅层。在类器官应用方面,移植到干眼患者身上的实验性研究仍然需要进一步完善,提高类器官移植的注射精度至

关重要,错误的注射部位可能会导致类器官植入量不足。此外,泪腺类器官培养的现有平台相对稀缺,还未做好准备实现药物筛选和扩大生产规模。这些问题都亟待解决,如果能够克服这些挑战和不足,泪腺类器官技术将成为临床治疗泪腺损伤性疾病的重要手段。

利益冲突声明: 本文不存在利益冲突。

作者贡献声明: 莫亚欣论文选题与修改,初稿撰写;刘新宇、郭惠怡、陈鑫文献检索;陈强选题指导,论文修改。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

[1] Ferreira JN, Bhummaphan N, Chaisuparat R, et al. Unveiling senescence-associated ocular pathogenesis via lacrimal gland organoid magnetic bioassembly platform and HMGB1-Box A gene therapy. *Sci Rep*, 2024,14(1):21784.

[2] Cai YR, Wei JT, Zhou JX, et al. Prevalence and incidence of dry eye disease in Asia: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmic Res*, 2022,65(6):647-658.

[3] Yang S, Hu H, Kung H, et al. Organoids: The current status and biomedical applications. *MedComm (2020)*, 2023,4(3):e274.

[4] Hayashi R, Okubo T, Kudo Y, et al. Generation of 3D lacrimal gland organoids from human pluripotent stem cells. *Nature*, 2022, 605(7908):126-131.

[5] Jeong SY, Choi WH, Jeon SG, et al. Establishment of functional epithelial organoids from human lacrimal glands. *Stem Cell Res Ther*, 2021,12(1):247.

[6] Huang S, Zhang W, Ba M, et al. Chronic Jet Lag Disrupts Circadian Rhythms and Induces Hyperproliferation in Murine Lacrimal Glands via ROS Accumulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2025, 66(1):12.

[7] Doctor MB, Basu S. Lacrimal gland insufficiency in aqueous deficiency dry eye disease: recent advances in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Semin Ophthalmol*, 2022,37(7-8):801-812.

[8] Mauduit O, Delcroix V, Wong A, et al. A closer look into the cellular and molecular biology of myoepithelial cells across various exocrine glands. *Ocul Surf*, 2024,31:63-80.

[9] Ma SC, Xie YL, Wang Q, et al. Application of eye organoids in the study of eye diseases. *Exp Eye Res*, 2024, 247:110068.

[10] Wang LY, Sun M, Zhang Q, et al. ADAMTS18 regulates early branching morphogenesis of lacrimal gland and has a significant association with the risk of dry eye in mice. *Exp Eye Res*, 2022, 218:109020.

[11] Jackson CJ, Naqvi M, Gundersen KG, et al. Role of stem cells in regenerative treatment of dry eye disease caused by lacrimal gland dysfunction. *Acta Ophthalmol*, 2023,101(4):360-375.

[12] Hann LE, Tatro JB, Sullivan DA. Morphology and function of lacrimal gland acinar cells in primary culture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1989,30(1):145-158.

[13] Schrader S, Kremling C, Klinger M, et al. Cultivation of lacrimal gland acinar cells in a microgravity environment. *Br J Ophthalmol*, 2009, 93(8):1121-1125.

[14] Tiwari S, Ali MJ, Balla MM, et al. Establishing human lacrimal gland cultures with secretory function. *PLoS One*, 2012,7(1):e29458.

[15] Hirayama M, Ogawa M, Oshima M, et al. Functional lacrimal gland regeneration by transplantation of a bioengineered organ germ. *Nat Commun*, 2013;4:2497.

[16] Ackermann P, Hetz S, Dieckow J, et al. Isolation and investigation of presumptive murine lacrimal gland stem cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015,56(8):4350-4363.

[17] Lin H, Sun GY, He H, et al. Three-dimensional culture of functional adult rabbit lacrimal gland epithelial cells on decellularized scaffold. *Tissue Eng Part A*, 2016,22(1-2):65-74.

[18] Xiao S, Zhang Y. Establishment of long-term serum-free culture for lacrimal gland stem cells aiming at lacrimal gland repair. *Stem Cell Res Ther*, 2020,11(1):20.

[19] Gromova A, Voronov DA, Yoshida M, et al. Lacrimal gland repair using progenitor cells. *Stem Cells Transl Med*, 2017,6(1):88-98.

[20] Zeng B, Xu L, Wang G, et al. Distinctive small molecules blend: Promotes lacrimal gland epithelial cell proliferation in vitro and accelerates lacrimal gland injury repair in vivo. *Ocul Surf*, 2024, 34:283-295.

[21] Tiwari S, Nair RM, Vamadevan P, et al. Establishing and characterizing lacrispheres from human lacrimal gland for potential clinical application. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2018,256(4):717-727.

[22] Bannier - Hélaouët M, Geurts MH, Korving J, et al. Establishment, maintenance, differentiation, genetic manipulation, and transplantation of mouse and human lacrimal gland organoids. *J Vis Exp*, 2023,192.

[23] Gleixner S, Zahn I, Dietrich J, et al. A new immortalized human lacrimal gland cell line. *Cells*, 2024,13(7):622.

[24] Wiebe-Ben Zakour KE, Kaya S, Matros JC, et al. Enhancement of lacrimal gland cell function by decellularized lacrimal gland derived hydrogel. *Biofabrication*. 2024,16(2).

[25] Rodboon T, Yodmuang S, Chaisuparat R, et al. Development of high-throughput lacrimal gland organoid platforms for drug discovery in dry eye disease. *SLAS Discov*, 2022,27(3):151-158.

[26] Massie I, Spaniol K, Barbian A, et al. Development of lacrimal gland spheroids for lacrimal gland tissue regeneration. *J Tissue Eng Regen Med*, 2018,12(4):e2001-e2009.

[27] Lu QZ, Yin HB, Grant MP, et al. An *in vitro* model for the ocular surface and tear film system. *Sci Rep*, 2017,7:6163.

[28] Spaniol K, Metzger M, Roth M, et al. Engineering of a secretory active three-dimensional lacrimal gland construct on the basis of decellularized lacrimal gland tissue. *Tissue Eng Part A*, 2015,21(19-20):2605-2617.

[29] Massie I, Spaniol K, Barbian A, et al. Evaluation of decellularized porcine jejunum as a matrix for lacrimal gland reconstruction *in vitro* for treatment of dry eye syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58(12):5564-5574.

[30] Shapira A, Dvir T. 3D tissue and organ printing-hope and reality. *Adv Sci*, 2021,8(10):2003751.

[31] Rodboon T, Souza GR, Mutirangura A, et al. Magnetic bioassembly platforms for establishing craniofacial exocrine gland organoids as aging *in vitro* models. *PLoS One*, 2022,17(8):e0272644.

[32] Nguyen CQ, Sharma A, She JX, et al. Differential gene expressions in the lacrimal gland during development and onset of keratoconjunctivitis sicca in Sjögren's syndrome (SJS)-like disease of the C57BL/6.NOD - Aec1Aec2 mouse. *Exp Eye Res*, 2009, 88(3):398-409.

[33] Singh S, Basu S. The human lacrimal gland: historical perspectives, current understanding, and recent advances. *Curr Eye Res*, 2020,45(10):1188-1198.

- [34] Mikhailova A, Ilmarinen T, Uusitalo H, et al. Small-molecule induction promotes corneal epithelial cell differentiation from human induced pluripotent stem cells. *Stem Cell Reports*, 2014,2(2):219-231.
- [35] Agha-Hosseini F, Mirzaei-Dizgah I, Mirjalili N. Relationship of stimulated whole saliva cortisol level with the severity of a feeling of dry mouth in menopausal women. *Gerodontology*, 2012,29(1):43-47.
- [36] Jintaridth P, Mutirangura A. Distinctive patterns of age-dependent hypomethylation in interspersed repetitive sequences. *Physiol Genomics*, 2010,41(2):194-200.
- [37] Pornthanakasem W, Kongruttanachok N, Phuangphairoj C, et al. LINE-1 methylation status of endogenous DNA double-strand breaks. *Nucleic Acids Res*, 2008,36(11):3667-3675.
- [38] Papas EB. The global prevalence of dry eye disease: a Bayesian view. *OphthalmicPhysiol Opt*, 2021,41(6):1254-1266.
- [39] Britten-Jones AC, Wang MTM, Samuels I, et al. Epidemiology and Risk Factors of Dry Eye Disease: Considerations for Clinical Management. *Medicina (Kaunas)*, 2024,60(9):1458.
- [40] Mohamed HB, Abd El-Hamid BN, Fathalla D, et al. Current trends in pharmaceutical treatment of dry eye disease: a review. *Eur J Pharm Sci*, 2022,175:106206.
- [41] Hirayama M, Ko SBH, Kawakita T, et al. Identification of transcription factors that promote the differentiation of human pluripotent stem cells into lacrimal gland epithelium-like cells. *NPJ Aging Mech Dis*, 2017,3:1.
- [42] Conrady CD, Joos ZP, Patel BCK. Review: the lacrimal gland and its role in dry eye. *J Ophthalmol*, 2016,2016(1):7542929.
- [43] Veernala I, Jaffet J, Fried J, et al. Lacrimal gland regeneration: The unmet challenges and promise for dry eye therapy. *Ocul Surf*, 2022,25:129-141.
- [44] Zhang YQ, Deng CL, Qian J, et al. Improvement of radiotherapy-induced lacrimal gland injury by induced pluripotent stem cell-derived conditioned medium *via* MDK and inhibition of the p38/JNK pathway. *Int J Mol Sci*, 2014,15(10):18407-18421.
- [45] 张明杰, 李从心, 温莹. 间充质干细胞源性外泌体治疗干眼的研究进展. *国际眼科杂志*, 2024,24(2):251-254.
- [46] Qin DY, Wang LX, Deng YP. Transgenic dry eye mouse models: powerful tools to study dry eye disease. *Int J Ophthalmol*, 2022,15(4):635-645.