

干眼患者结膜上皮细胞及泪液中 TLR4 和 NF- κ B 的表达及临床意义

刘国英¹, 侯江平², 吴 幻¹, 蒋 益¹

引用: 刘国英, 侯江平, 吴幻, 等. 干眼患者结膜上皮细胞及泪液中 TLR4 和 NF- κ B 的表达及临床意义. 国际眼科杂志, 2025, 25(6):975-979.

作者单位:¹ (225400) 中国江苏省泰兴市人民医院眼科;
² (250021) 中国山东省济南市, 山东省立医院眼科
作者简介: 刘国英, 毕业于温州医学院, 硕士, 副主任医师, 副主任, 研究方向: 干眼。
通讯作者: 刘国英. 461707893@qq.com
收稿日期: 2024-10-09 修回日期: 2025-04-22

摘要

目的: 探究干眼患者结膜上皮细胞及泪液中 Toll 样受体 4 (TLR4)、核因子 κ B (NF- κ B) 的表达情况及临床诊断价值。

方法: 选择 2023 年 1 月至 2024 年 6 月在本院就诊的干眼患者 (干眼组, 104 例 104 眼) 以及本院体检的健康者 (对照组, 100 名 100 眼), 分析参与者结膜上皮细胞及泪液中 TLR4、NF- κ B 的变化, Pearson 分析结膜上皮细胞及泪液中 TLR4 与 NF- κ B 表达的相关性; Logistic 分析影响干眼患病的因素; ROC 分析结膜上皮细胞及泪液中 TLR4、NF- κ B 表达对干眼的诊断价值。

结果: 干眼组与对照组使用滴眼液情况、泪膜破裂时间 (BUT)、泪液分泌试验 (S I t)、泪膜厚度 (TFT)、角膜荧光素染色 (CFS) 评分具有差异 (均 $P < 0.01$)。干眼组结膜上皮细胞及泪液中 TLR4、NF- κ B 表达水平皆显著高于对照组 (均 $P < 0.01$)。干眼组结膜上皮细胞和泪液中 TLR4 与 NF- κ B 均正相关 ($r = 0.392, 0.348$, 均 $P < 0.05$)。频繁使用滴眼液、CFS 评分、TLR4、NF- κ B 是患干眼的危险因素 ($OR = 2.153, 3.183, 1.578, 2.452$, 均 $P < 0.05$), BUT 值、S I t 值、TFT 是患干眼的保护因素 ($OR = 0.654, 0.755, 0.276$, 均 $P < 0.05$)。结膜上皮细胞中 TLR4 联合 NF- κ B 诊断干眼的敏感性、特异性、AUC 分别为 86.54%、81.00%、0.889, TLR4、NF- κ B 两者联合对干眼的诊断比单独诊断价值高 ($Z_{\text{两者联合-TLR4}} = 3.506, P = 0.001; Z_{\text{两者联合-NF-}\kappa\text{B}} = 3.165, P = 0.002$)。泪液中 TLR4 联合 NF- κ B 诊断干眼的敏感性、特异性、AUC 分别为 82.69%、70.00%、0.818, TLR4、NF- κ B 两者联合对干眼的诊断比单独诊断价值高 ($Z_{\text{两者联合-TLR4}} = 3.117, P = 0.002; Z_{\text{两者联合-NF-}\kappa\text{B}} = 2.363, P = 0.018$)。

结论: 干眼患者结膜上皮细胞及泪液中 TLR4、NF- κ B 表达水平升高, TLR4 与 NF- κ B 与干眼疾病的发展有关, 两者升高与干眼患病风险增加有关, TLR4 联合 NF- κ B 对干眼有一定诊断意义。

关键词: 干眼; Toll 样受体 4 (TLR4); 核因子 κ B (NF- κ B); 诊断

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2025.6.19

Expression and clinical significance of TLR4 and NF- κ B in conjunctival epithelial cells and tears of patients with dry eye

Liu Guoying¹, Hou Jiangping², Wu Huan¹, Jiang Yi¹

¹Department of Ophthalmology, Taixing People's Hospital, Taixing 225400, Jiangsu Province, China; ²Department of Ophthalmology, Shandong Provincial Hospital, Jinan 250021, Shandong Province, China

Correspondence to: Liu Guoying, Department of Ophthalmology, Taixing People's Hospital, Taixing 225400, Jiangsu Province, China. 461707893@qq.com

Received: 2024-10-09 Accepted: 2025-04-22

Abstract

• **AIM:** To investigate the expression and clinical diagnostic value of toll-like receptor 4 (TLR4) and nuclear factor- κ B (NF- κ B) in conjunctival epithelial cells and tears of patients with dry eye.

• **METHODS:** From January 2023 to June 2024, 104 dry eye patients (104 eyes, disease group) who visited our hospital and 100 healthy individuals (100 eyes, control group) who underwent physical examination were selected. The changes of TLR4 and NF- κ B in conjunctival epithelial cells and tears were analyzed. Pearson analysis was applied to analyze the correlation between TLR4 and NF- κ B expression in conjunctival epithelial cells and tears. Logistic analysis was applied to analyze the factors that affected dry eye. ROC was applied to analyze the diagnostic value of TLR4 and NF- κ B expression in conjunctival epithelial cells and tears for dry eye.

• **RESULTS:** The differences in the use of eye drops, tear film break-up time (BUT), Schirmer's test (S I t), tear film thickness (TFT), and corneal fluorescein staining (CFS) scores between the disease group and the control group were statistically significant (all $P < 0.01$). The expression levels of TLR4 and NF- κ B in conjunctival epithelial cells and tears in the disease group were significantly higher than those in the control group (all $P < 0.01$). There was a positive correlation between TLR4 and NF- κ B in conjunctival epithelial cells and tears ($r = 0.392, 0.348$, all $P < 0.05$). Frequent use of eye drops, CFS score, TLR4, and NF- κ B were risk factors for dry eye ($OR = 2.153, 3.183, 1.578, 2.452$, all $P < 0.05$), while BUT, S I t, and TFT were protective factors for dry eye ($OR = 0.654, 0.755, 0.276$, all $P < 0.05$). The sensitivity, specificity, and

AUC of TLR4 combined with NF- κ B in conjunctival epithelial cells in the diagnosis of dry eye were 86.54%, 81.00%, and 0.889, respectively. The combination of TLR4 and NF- κ B had higher diagnostic value for dry eye than uncombined diagnosis ($Z_{\text{combination-TLR4}} = 3.506, P = 0.001; Z_{\text{combination-NF-}\kappa\text{B}} = 3.165, P = 0.002$). The sensitivity, specificity, and AUC of TLR4 combined with NF- κ B in tears for diagnosing dry eye were 82.69%, 70.00%, and 0.818, respectively. The combination of TLR4 and NF- κ B in tears had higher diagnostic value for dry eye than uncombined diagnosis ($Z_{\text{combination-TLR4}} = 3.117, P = 0.002; Z_{\text{combination-NF-}\kappa\text{B}} = 2.363, P = 0.018$).

- **CONCLUSION:** The expression levels of TLR4 and NF- κ B in conjunctival epithelial cells and tears of patients with dry eye are elevated. TLR4 and NF- κ B are related to the development of dry eye, and that elevated levels of both are associated with an increased risk of dry eye disease. The combination of TLR4 and NF- κ B has a certain diagnostic significance for dry eye.
- **KEYWORDS:** dry eye; toll-like receptor 4 (TLR4); nuclear factor- κ B (NF- κ B); diagnosis

Citation: Liu GY, Hou JP, Wu H, et al. Expression and clinical significance of TLR4 and NF- κ B in conjunctival epithelial cells and tears of patients with dry eye. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2025, 25(6): 975-979.

0 引言

干眼发病率较高,是较为常见的眼部疾病,年龄、生活环境、生活方式等因素都与干眼的发病有关^[1-2]。干眼多因患者泪液分泌不足、成分异常等原因导致,引发患者眼疲劳、眼部不适,严重可导致视力下降、角膜损伤等不良情况,影响患者日常生活^[3]。目前多使用药物替代泪液、促进泪液分泌或使用抗炎药物对患者进行治疗,缓解患者症状^[4]。研究发现眼表免疫稳态失衡、泪液成分的变化、氧化应激等因素与干眼的发生有关,延误治疗会导致患者病情加重,引发角膜穿孔或感染,严重威胁患者健康^[5]。因此,本研究旨在寻找与干眼有关的生物标志物,探究与干眼发病有关的因素,为干眼临床预防及诊断提供依据,对患者眼部健康有重要意义。Toll样受体4(toll-like receptor 4, TLR4)与机体免疫反应相关,参与多条信号通路调节炎症因子的分泌,调控机体炎症反应,与干眼的发生发展密切相关^[6]。核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)存在于多种组织和细胞中,与机体炎症反应有关,研究发现PI3K/AKT/NF- κ B信号通路参与调节干眼相关的炎症反应,抑制其表达可以对眼表组织起保护作用^[7]。结膜上皮细胞中生物标志物可能与干眼的病理生理变化有关,探究干眼发病密切相关的分子或通路可为治疗提供理论基础,泪液的检查是诊断干眼的重要指标,因此,本研究探究干眼患者结膜上皮细胞及泪液中TLR4、NF- κ B的表达情况,分析TLR4、NF- κ B对于干眼的临床价值。

1 对象和方法

1.1 对象 选择2023年1月至2024年6月在本院就诊的干眼患者104例,104眼为干眼组(均选取左眼入组),男49例,女55例,年龄37-74(平均53.48 $\pm$ 9.76)岁。纳入标

准:(1)符合干眼相关诊断标准^[8]:有干燥感、异物感、烧灼感、疲劳感、不适感、视力波动等且泪膜破裂时间(BUT值) ≤ 5 s;(2)无其它眼部疾病;(3)无眼部手术史;(4)自愿参与本研究;(5)临床资料完整。排除标准:(1)合并精神障碍;(2)合并心脑血管疾病、重要脏器功能障碍;(3)睑板腺功能异常。另选取本院体检的100名100眼健康者为对照组(均选取左眼入组),男46例,女54例,年龄36-72(平均52.17 $\pm$ 9.62)岁。参与者同意参与本研究并签署知情同意书,本研究经过医院伦理委员会审批(批准号:LS2022098)。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集研究对象年龄、性别、BMI、吸烟史、饮酒史、近视情况、使用滴眼液情况、泪膜破裂时间(BUT)、泪液分泌试验(SIT)、泪膜厚度(TFT)、角膜荧光素染色(CFS)评分等资料。

1.2.2 结膜上皮细胞及泪液收集 结膜上皮细胞:研究对象采用仰卧位或坐位,眼睛向上看,医生分开患者眼睑充分暴露球结膜,手持细胞刮刀,于球结膜表面轻柔、平稳的刮取2-3次,放入冻存管,于-80℃低温环境保存;泪液:在研究对象下睑部位约1/3处放置试纸,试纸与眼睑贴合后闭眼5 min,将试纸放置在离心管中于-80℃低温环境保存。

1.2.3 TLR4及NF- κ B检测 采用酶联免疫吸附法测定研究对象结膜上皮细胞及泪液中TLR4、NF- κ B水平,操作严格按照试剂盒说明进行。标准液、样本分别加入孔板,孵育后弃液,加入A工作液孵育后弃液并清洗,加入B工作液孵育后弃液并清洗,加入基底液孵育后加入终止液,酶标仪进行检测。

统计学分析:采用统计软件SPSS 23.0进行数据处理与分析,性别等计数资料以 $n(\%)$ 表达,采用 χ^2 检验;TLR4等计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表达,行独立样本 t 检验;Pearson分析结膜上皮细胞及泪液中TLR4与NF- κ B表达的相关性;Logistic分析影响干眼患病的因素;ROC分析结膜上皮细胞及泪液中TLR4、NF- κ B表达对于干眼的诊断价值,AUC比较采用 Z 检验。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组相关临床信息对比 干眼组与对照组年龄、性别、BMI、吸烟史、饮酒史、近视情况差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。干眼组频繁使用滴眼液占比、CFS评分高于对照组,BUT值、SIT值、TFT低于对照组,差异具有统计学意义(均 $P<0.01$),见表1。

2.2 两组结膜上皮细胞及泪液中TLR4和NF- κ B表达分析 干眼组结膜上皮细胞及泪液中TLR4、NF- κ B表达水平皆显著高于对照组,差异具有统计学意义(均 $P<0.01$,表2)。

2.3 干眼组结膜上皮细胞及泪液中TLR4与NF- κ B表达的相关性分析 采用Pearson分析干眼组结膜上皮细胞及泪液中TLR4与NF- κ B表达的相关性,可知结膜上皮细胞和泪液中TLR4与NF- κ B均正相关($r=0.392, 0.348$,均 $P<0.05$)。

2.4 影响干眼患病的因素 Logistic分析影响干眼患病的因素,以是否患干眼为因变量,以滴眼液使用情况、BUT值、SIT值、TFT、CFS评分、TLR4、NF- κ B为自变量进行分析,发现频繁使用滴眼液、CFS评分、TLR4、NF- κ B是患干

眼的危险因素 ($OR = 2.153、3.183、1.578、2.452$, 均 $P < 0.05$), BUT 值、S I t 值、TFT 是患干眼的保护因素 ($OR = 0.654、0.755、0.276$, 均 $P < 0.05$), 见表 3。

2.5 结膜上皮细胞中 TLR4 及 NF-κB 表达对干眼的诊断价值 结膜上皮细胞中, TLR4 诊断干眼的敏感性、特异性、AUC 分别为 61.54%、82.00%、0.763, NF-κB 诊断干眼的敏感性、特异性、AUC 分别为 63.46%、85.00%、0.771, TLR4 联合 NF-κB 诊断干眼的敏感性、特异性、AUC 分别为 86.54%、81.00%、0.889, 见表 4, 图 1。结膜上皮细胞中 TLR4、NF-κB 两者联合对干眼的诊断比单独诊断价值高

($Z_{\text{两者联合-TLR4}} = 3.506, P = 0.001$; $Z_{\text{两者联合-NF-κB}} = 3.165, P = 0.002$)。

2.6 泪液中 TLR4 及 NF-κB 表达对干眼的诊断价值 泪液中, TLR4 诊断干眼的敏感性、特异性、AUC 分别为 62.50%、75.00%、0.722, NF-κB 诊断干眼的敏感性、特异性、AUC 分别为 74.04%、73.00%、0.769, 泪液中 TLR4 联合 NF-κB 诊断干眼的敏感性、特异性、AUC 分别为 82.69%、70.00%、0.818, 见表 5, 图 2。泪液中 TLR4、NF-κB 两者联合对干眼的诊断比单独诊断价值高 ($Z_{\text{两者联合-TLR4}} = 3.117, P = 0.002$; $Z_{\text{两者联合-NF-κB}} = 2.363, P = 0.018$)。

表 1 干眼组与对照组相关临床信息对比

指标	例数	干眼组 ($n = 104$)	对照组 ($n = 100$)	χ^2/t	P
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)		53.48±9.76	52.17±9.62	0.965	0.336
性别(例, %)				0.025	0.873
男	95	49(47.1)	46(46.0)		
女	109	55(52.9)	54(54.0)		
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)		23.73±1.49	23.59±1.86	0.594	0.553
吸烟史(例, %)				0.067	0.795
有	65	34(32.7)	31(31.0)		
无	139	70(67.3)	69(69.0)		
饮酒史(例, %)				0.291	0.589
有	69	37(35.6)	32(32.0)		
无	135	67(64.4)	68(68.0)		
近视(眼, %)				0.913	0.339
有	113	61(58.7)	52(52.0)		
无	91	43(41.3)	48(48.0)		
频繁使用滴眼液(眼, %)				9.525	0.002
有	122	73(70.2)	49(49.0)		
无	82	31(29.8)	51(51.0)		
BUT 值($\bar{x} \pm s$, s)		3.43±0.84	9.71±2.03	29.069	<0.01
S I t 值($\bar{x} \pm s$, mm/5 min)		3.47±1.01	9.94±1.37	38.498	<0.01
TFT($\bar{x} \pm s$, μm)		19.51±1.84	26.76±2.84	21.722	<0.01
CFS 评分($\bar{x} \pm s$, 分)		2.13±0.47	0.62±0.29	27.487	<0.01

注:对照组为体检的健康者。

表 2 干眼组与对照组结膜上皮细胞及泪液中 TLR4 和 NF-κB 的表达分析

组别	眼数	结膜上皮细胞		泪液	
		TLR4(ng/mL)	NF-κB(pg/mL)	TLR4(ng/mL)	NF-κB(pg/mL)
干眼组	104	5.27±1.26	34.76±7.84	4.03±0.96	27.32±5.76
对照组	100	3.98±0.81	26.17±6.15	3.13±0.72	21.18±5.63
t		8.661	8.684	7.552	7.696
P		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注:对照组为体检的健康者。

表 3 影响干眼患病的因素分析

因素	β	SE	$Wald \chi^2$	P	OR	95%CI
频繁使用滴眼液	0.767	0.336	5.209	0.022	2.153	1.114-4.160
BUT 值	-0.425	0.189	5.048	0.025	0.654	0.452-0.947
S I t 值	-0.281	0.127	4.897	0.027	0.755	0.589-0.968
TFT	-1.287	0.642	4.021	0.045	0.276	0.078-0.971
CFS 评分	1.158	0.557	4.321	0.038	3.183	1.068-9.483
TLR4	0.456	0.181	6.351	0.012	1.578	1.107-2.250
NF-κB	0.897	0.349	6.605	0.010	2.452	1.237-4.860

表 4 结膜上皮细胞中 TLR4 及 NF-κB 表达对干眼的诊断价值

指标	AUC	截断值	95%CI	敏感性(%)	特异性(%)	Youden 指数
TLR4	0.763	4.89 ng/mL	0.698-0.828	61.54	82.00	0.435
NF-κB	0.771	32.21 pg/mL	0.705-0.836	63.46	85.00	0.485
两者联合	0.889	-	0.843-0.934	86.54	81.00	0.675

表 5 泪液中 TLR4 及 NF-κB 表达对干眼的诊断价值

指标	AUC	截断值	95%CI	敏感性(%)	特异性(%)	Youden 指数
TLR4	0.722	3.65 ng/mL	0.652-0.792	62.50	75.00	0.375
NF-κB	0.769	24.55 pg/mL	0.704-0.834	74.04	73.00	0.470
两者联合	0.818	-	0.761-0.876	82.69	70.00	0.527

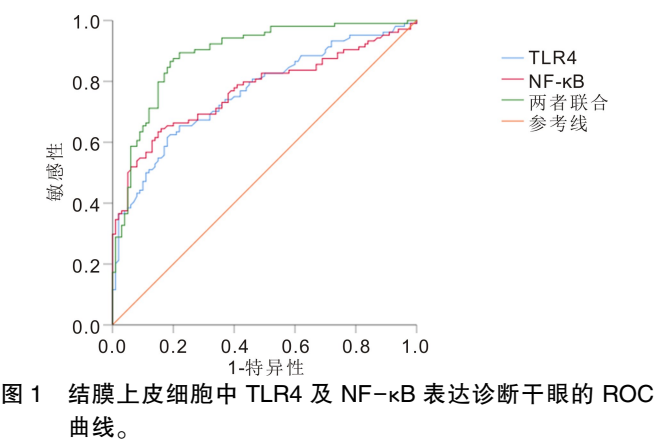


图 1 结膜上皮细胞中 TLR4 及 NF-κB 表达诊断干眼的 ROC 曲线。

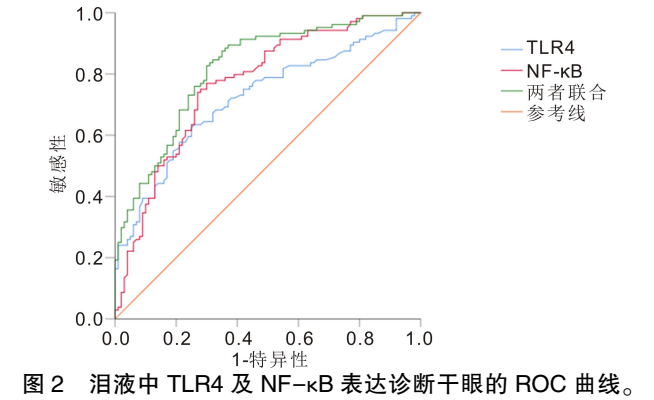


图 2 泪液中 TLR4 及 NF-κB 表达诊断干眼的 ROC 曲线。

3 讨论

干眼是慢性眼表疾病,患者泪膜功能异常,导致炎症反应,患者可能出现眼部干涩、异物感、眼部胀痛、畏光等症状,影响患者生活,严重导致患者失明^[9]。干眼的发生与环境因素、生活习惯、眼部手术等有着密切关联^[10]。人工泪液、凝胶是治疗干眼的常用药物,减轻眼部干涩情况,减缓炎症情况^[11]。早期预防和及时诊断可以减少干眼的发病和不良情况的发生^[12],因此,本研究探究干眼患者结膜上皮细胞及泪液中 TLR4、NF-κB 表达情况的变化,以及影响干眼患病的影响因素,为干眼的临床预防和诊断提供参考依据。

研究发现 GSDMD 介导的细胞焦亡与 NLRP12 与 NLRC4 炎症小体有关,产生 IL-33,这一过程需要 TLR4 诱导激活黏膜角膜上皮细胞中的半胱天冬酶-8,因此,TLR4 在干眼的发展中起着重要作用^[13]。Jiang 等^[14]研究发现在糖尿病干眼模型小鼠体内 TLR4、NF-κB、NLRP3 和 IL-1β 的表达水平升高,TLR4/NF-κB/NLRP3 信号通路对于干眼疾病的进展起调节作用。此外,有研究发现 HMGB1/

TLR4/NF-κB 信号通路也与干眼的发展有关,使用抑制炎症的药物使 HMGB1、TLR4、NF-κB 表达水平降低,减轻眼表炎症与角膜上皮细胞结构功能障碍^[15]。在本研究中,干眼患者结膜上皮细胞及泪液中 TLR4 表达水平高于健康者,TLR4 是患干眼的危险因素,与上述研究结果类似,表明 TLR4 表达水平升高与干眼患病风险增加有关。其原因可能是 TLR4 参与了多条与炎症反应相关的信号通路,研究发现 TLR4 可参与 TLR4/NF-κB/NLRP3 信号通路,对于干眼动物模型的炎症反应和免疫活动起调节作用,通过药物治疗后细胞中 TLR4 表达水平降低,此时炎症小体表达被抑制,TLR4/NF-κB/NLRP3 信号通路被抑制,从而有利于保护眼表结构^[16]。

王超群等^[17]研究发现干眼模型大鼠经过治疗后,结膜上皮细胞中炎症因子(白细胞介素-1、肿瘤坏死因子-α)表达水平降低,NF-κB 表达水平降低。抑制 NF-κB 表达能够减弱角膜周围免疫细胞活性,从而降低机体炎症反应,使患者眼表情况得到改善。孙心怡等^[18]研究发现干眼模型豚鼠与健康豚鼠相比,BUT 值以及泪液分泌量均降低,CFS 和角膜上皮细胞附近的免疫细胞数量均上升,炎症因子含量以及 NF-κB 表达明显升高,经过电针治疗后 BUT 值以及泪液分泌量均增加,CFS 和角膜上皮细胞附近的免疫细胞数量均降低,炎症因子和 NF-κB 表达水平下降。本研究发现干眼组结膜上皮细胞及泪液中 NF-κB 表达水平高于对照组,与上述研究结果类似,表明 NF-κB 水平升高与干眼患病风险增加相关。其原因可能是 NF-κB 参与和眼部疾病有关的信号通路,抑制其表达可对患者眼部起保护作用,降低 NF-κB 表达水平抑制 NF-κB 信号通路,可降低炎症反应造成的角膜损伤^[19-20]。

TLR4/NF-κB 炎症信号通路参与干眼的发生发展过程,研究发现经过治疗后的糖尿病干眼大鼠模型的角膜、结膜、泪腺等病理变化减轻,眼表症状改善,TLR4、NF-κB 和 TNF-α 的表达水平降低,抑制 TLR4/NF-κB 信号通路减轻炎症反应^[21]。在本研究中,结膜上皮细胞和泪液中 TLR4 与 NF-κB 均正相关,且 TLR4 与 NF-κB 联合对于干眼的诊断价值优于二者单一诊断效能。提示 TLR4 与 NF-κB 在干眼中相互作用,共同参与相关信号通路调控干眼的发展过程。

综上,在本研究中干眼患者结膜上皮细胞及泪液中 TLR4、NF-κB 表达水平升高,两者升高与患干眼风险增加有关,且两者呈正相关,同时研究发现 TLR4 联合 NF-κB 对于干眼有一定诊断意义,未来可能用于干眼临床诊断中。但是本研究所使用样本量较小,且未进行多中心验证,可

能使结果具有一定局限性。后续将使用大样本量对其进行验证,以便后期对其相关机制进行深入研究,增加创新性。

利益冲突声明:本文不存在利益冲突。

作者贡献声明:张国英论文选题与修改,初稿撰写;侯江平、吴幻文献检索,数据分析;蒋益选题指导,论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

[1] 杨娟, 李牧玲, 朱佩燕, 等. 生活方式相关性干眼预防及管理的最佳证据总结. 中华护理杂志, 2023,58(21):2662-2669.

[2] 苏萌, 白惠玲, 梁丽, 等. 兰州市中学生干眼症患病率及危险因素分析. 眼科新进展, 2020,40(1):70-72.

[3] 陈娟, 李爽乐. 玻璃酸钠联合 rhEGF 滴眼液治疗白内障术后干眼症的疗效. 中国老年学杂志, 2021,41(14):3006-3009.

[4] 曹瑾, 龚兰兰, 吕旭东. 虎杖苷激活 MEK/ERK 信号通路改善东莨菪碱诱导的干眼症大鼠眼表功能障碍和病变. 中国免疫学杂志, 2024,40(5):1089-1095.

[5] 杨雪, 张琪. 干燥环境相关性干眼的发病机制研究进展. 眼科新进展, 2023,43(6):496-499.

[6] Sudhakar K, Dugar N, Jupudi S, et al. Unveiling molecular insights: in silico exploration of TLR4 antagonist for management of dry eye syndrome. BMJ Open Ophthalmol, 2024,9(1):e001610.

[7] Han RF, Gao J, Wang LM, et al. microRNA - 146a negatively regulates inflammation *via* the IRAK1/TRAF6/NF-κB signaling pathway in dry eye. Sci Rep, 2023,13(1):11192.

[8] 亚洲干眼协会中国分会, 海峡两岸医药卫生交流协会眼科学专业委员会眼表与泪液病学组, 中国医师协会眼科医师分会眼表与干眼学组. 中国干眼专家共识:检查和诊断(2020 年). 中华眼科杂志, 2020,56(10):741-747.

[9] 姜祎, 庞雨莲, 张旭. 干眼检查方法的研究进展. 国际眼科杂志, 2023,23(4):573-577.

[10] 耿玉倩, 王婉丽, 叶倩, 等. 环境气象因素对脂质异常型干眼发病的风险研究. 国际眼科杂志, 2023,23(11):1880-1886.

[11] Vehof J, Utheim TP, Bootsma H, et al. Advances, limitations and future perspectives in the diagnosis and management of dry eye in Sjögren's syndrome. Clin Exp Rheumatol, 2020,38(4):301-309.

[12] Kamøy B, Magno M, Nøland ST, et al. Video display terminal use and dry eye: preventive measures and future perspectives. Acta Ophthalmol, 2022,100(7):723-739.

[13] Chen H, Gan XL, Li YH, et al. NLRP12- and NLRC4-mediated corneal epithelial pyroptosis is driven by GSDMD cleavage accompanied by IL-33 processing in dry eye. Ocul Surf, 2020,18(4):783-794.

[14] Jiang KW, Zhang FL, Chen Y, et al. Fofenopril attenuates inflammatory response in diabetic dry eye models by inhibiting the TLR4/NF-κB/NLRP3 signaling pathway. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2024,65(6):2.

[15] Shen JC, Liang Y, Bi ZJ, et al. Cyclosporin A improves the hyperosmotic response in an experimental dry eye model by inhibiting the HMGB1/TLR4/NF-κB signaling pathway. Exp Eye Res, 2023, 229:109418.

[16] Yang FM, Fan D, Yang XQ, et al. The artemisinin analog SM934 alleviates dry eye disease in rodent models by regulating TLR4/NF-κB/NLRP3 signaling. Acta Pharmacol Sin, 2021,42(4):593-603.

[17] 王超群, 李点, 廖亮英, 等. 养阴润目丸对于眼模型大鼠结膜上皮细胞中 IL-1、TNF-α、NF-κB 表达的影响. 中华中医药学刊, 2018,36(2):333-335.

[18] 孙心怡, 沈乎醒, 刘成勇, 等. 针刺通过 α7nAChR/NF-κB p65 信号通路减轻干眼眼表炎性反应. 针刺研究, 2022,47(11):975-982,992.

[19] Hong SC, Yu HS, Kim JW, et al. Protective effect of Tisochrysis lutea on dry eye syndrome *via* NF-κB inhibition. Sci Rep, 2022,12(1):19576.

[20] 丁宁, 韦庆波, 刘成勇, 等. 针刺对于眼兔角膜形态学及角膜组织 NF-κB 信号通路的影响. 眼科新进展, 2024,44(3):173-177.

[21] Fu Z, Wan MM, Jin T, et al. Electroacupuncture modulates the TLR4-NF-κB inflammatory signaling pathway to attenuate ocular surface inflammation in dry eyes of type 2 diabetic rats. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2024,70(5):111-118.