

性激素在眼科疾病的应用研究进展

钟 蕾¹, 丁奕文², 邵 毅¹

引用: 钟蕾, 丁奕文, 邵毅. 性激素在眼科疾病的应用研究进展. 国际眼科杂志, 2026, 26(2): 248–253.

基金项目: 国家自然科学基金项目 (No. 82160195, 82460203)
作者单位: ¹(200080) 中国上海市, 上海交通大学附属第一人民医院眼科中心; ²(430030) 中国湖北省武汉市, 华中科技大学同济医学院
作者简介: 钟蕾, 女, 博士, 研究方向: 角膜病与近视。
通讯作者: 邵毅, 男, 博士, 主任医师, 博士研究生, 博士研究生导师, 研究方向: 角膜病与眼科影像. freebee99@163.com
收稿日期: 2025-05-12 修回日期: 2025-12-24

摘要
性激素在多种眼科疾病的发生和进展中发挥着重要作用。类固醇激素如雌激素、孕激素和雄激素对眼部多个结构, 包括泪腺、角膜、视网膜和结膜等都有显著影响。研究表明, 性激素与干眼、圆锥角膜、葡萄膜炎、开角型青光眼以及早产儿视网膜病变等眼科疾病的发生密切相关。性别差异在这些疾病的发病率中表现突出, 且性激素水平在不同生命阶段, 如青春期、妊娠期和更年期, 会发生显著变化。文章探讨了性激素在这些眼科疾病中的作用机制, 并讨论了激素替代疗法等潜在治疗方法的临床应用前景。通过深入理解性激素与眼科疾病之间的复杂关系, 可以为这些激素敏感性眼科疾病提供新的治疗途径。
关键词: 干眼; 圆锥角膜; 葡萄膜炎; 开角型青光眼; 早产儿视网膜病变; 性激素

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2026.2.10

Advances in the application of sex hormones in ophthalmic diseases

Zhong Lei¹, Ding Yiwen², Shao Yi¹

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No. 82160195, 82460203)

¹Department of Ophthalmology, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200080, China; ²Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei Province, China

Correspondence to: Shao Yi. Department of Ophthalmology, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200080, China. freebee99@163.com

Received: 2025-05-12 Accepted: 2025-12-24

Abstract

• Sex hormones play a pivotal role in the pathogenesis and progression of numerous ophthalmic diseases. Steroid hormones—including estrogen, progesterone,

and androgen—exert significant regulatory effects on ocular tissues such as the lacrimal gland, cornea, retina, and conjunctiva. Growing evidence suggests that sex hormones are closely associated with the onset and progression of dry eye disease, keratoconus, uveitis, primary open angle glaucoma, and retinopathy of prematurity. Moreover, clear gender-related differences in disease prevalence have been observed, while hormonal fluctuations during key life stages—such as puberty, pregnancy, and menopause—further influence susceptibility to these conditions. This review summarizes current understanding of the mechanisms by which sex hormones affect ocular disorders and highlights the therapeutic potential of hormone-based interventions, including hormone replacement therapy. A deeper insight into the intricate interplay between sex hormones and ocular pathology may open new avenues for the prevention and management of hormone-sensitive eye diseases.

• **KEYWORDS:** dry eye disease; keratoconus; uveitis; open angle glaucoma; retinopathy of prematurity; sex hormones

Citation: Zhong L, Ding YW, Shao Y. Advances in the application of sex hormones in ophthalmic diseases. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2026, 26(2): 248–253.

0 引言

近年来研究表明, 性别差异在眼科疾病的发生和进展中起着重要作用, 这也促进了人们对于性激素与眼科疾病关系的深入研究。类固醇性激素, 包括雌激素、孕激素和雄激素, 不仅在生殖系统中发挥关键作用, 还通过血液循环作用于全身的多个组织和器官, 包括泪腺、角膜、视网膜和结膜等眼部结构^[1-2]。性激素在调节眼部功能方面发挥着重要作用, 包括泪液分泌、角膜敏感性及视网膜血流等。例如, 雄激素已被证实维持睑板腺功能和预防干眼 (dry eye disease, DED) 方面起着重要作用, 尤其是在绝经后的女性中^[3-4]。此外, 雌激素水平的波动与角膜弯曲度变化密切相关, 这可能加速圆锥角膜的病情进展^[5]。同时, 雌激素和孕激素还可能通过调节免疫反应和眼压, 参与葡萄膜炎和开角型青光眼的发病机制^[6-7]。理解性激素在这些机制中的作用具有重要的临床意义。激素替代疗法和选择性雌激素受体调节剂的发展为这些激素敏感的眼科疾病提供了潜在的治疗途径^[4, 8-10]。本综述旨在探讨性激素在干眼、圆锥角膜、葡萄膜炎、开角型青光眼和早产儿视网膜病变等常见眼科疾病中的作用及其临床应用前景。

1 性激素与干眼

调查研究显示, 干眼全球患病率约为 11.59%, 女性约

为 9.5%, 男性约为 6.8%^[11], 随年龄的增加, 女性患病负担普遍高于男性^[12], 这都提示性激素与干眼的发生密切相关。干眼核心病理机制包括泪液蒸发过快、泪腺分泌不足及睑板腺功能障碍, 导致泪膜脂质层减少和泪液蒸发率增加^[13]。免疫反应在干眼中具有关键作用, 炎症因子如白介素-1 (interleukin-1, IL-1)、白介素-6 (interleukin-6, IL-6)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的过度表达, 激活了基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs), 进一步破坏眼表组织, 导致角膜和结膜的损伤^[14]。

多项体内和体外研究表明, 雄激素与泪腺腺泡细胞上的雄激素受体 (androgen receptor, AR) 结合后, 能够增强泪液分泌并提高泪液的渗透性^[3, 15-18], 长期使用雄激素受体拮抗剂会导致泪腺发生退行性改变, 例如腺体结构丧失、腺泡细胞缩小、细胞核体积减小、蛋白质水平和酶活性的改变等^[19]。此外, 雄激素调控基因通过作用于雄激素受体在小鼠的睑板腺中特异性表达^[20], 并能够调节睑板腺中脂质产生、运输和分泌相关基因表达^[21-23], 缺乏雄激素会对睑板腺的结构和功能产生不良影响^[3, 24-25]。例如, 抗雄激素治疗会导致睑板腺分泌物的脂质谱发生变化^[26]。而有证据提示, 睑脂细胞异常为其核心环节, 激素改变是重要内在驱动之一^[27]。患有雄激素不敏感综合征的女性以及接受抗雄激素治疗的男性通常表现为泪膜不稳定、眼睑后缘不规则、睑结膜充血以及睑板腺口化生、泪液破裂时间显著缩短等症状^[3]。此外, 雄激素缺乏已被指出是女性干燥综合征患者蒸发性干眼的重要致病因素^[28]。已有研究表明, 在月经周期的三个不同阶段, 泪液中炎症因子的浓度会发生变化。与卵泡早期相比, 在排卵期和黄体期时, 受试者泪液中的 IL-1 β 、IL-6 和 VEGF、MMP9 水平升高, 这与免疫反应在干眼中机制研究相一致。而这些炎症因子的变化可能影响干眼的严重程度、角膜伤口愈合及眼表功能, 提示月经周期中激素的变化与干眼密切相关^[29]。局部雄激素治疗可有效提高泪膜的稳定性, 减少泪液蒸发, 从而减轻眼表炎症。研究发现, 含有脱氢表雄酮的人工泪液可以显著缓解干眼。与普通人工泪液相比, 其 TUBT 和 Schirmer 试验结果显著改善。局部雄激素治疗短期使用是相对安全的, 但其长期使用的安全性尚未充分研究, 仍需谨慎对待^[4]。将泪液激素相关代谢物、炎症因子与睑脂脂质谱联合用于无创生物标志物筛查与疾病分型, 有望用于高危人群 (如绝经后女性、抗雄药物使用者) 早期识别与随访。将年龄/绝经状态、药物史 (如抗雄/口服避孕药)、月经周期与泪液标志物整合进入机器学习模型, 以预测干眼/睑板腺功能障碍 (meibomian gland dysfunction, MGD) 的发生与复发风险, 并指导干预时机, 性激素相关机制研究为干眼的个体化干预提供了新方向。

2 性激素与圆锥角膜

圆锥角膜 (keratoconus, KC) 是一种双侧不对称的眼部疾病, 会导致角膜逐渐变薄和陡峭, 进而引起不规则散光和视力下降^[30]。据报道, 在圆锥角膜患者中存在性别偏差, 男性患病率高于女性, 约为 3:2, 具体比例取决于研究群体差异^[31-32]。与年龄和性别匹配的健康对照组相比, 圆锥角膜患者唾液中脱氢表雄酮硫酸盐 (dehydroepiandrosterone sulfate, DHEA-S) 水平显著升高,

而雌酮水平则显著降低, 这提示性激素在圆锥角膜发病机制中发挥作用^[33]。

Ayan 等^[34]研究进一步发现, 患者角膜上皮中的雄激素受体显著增高, 进一步支持了雄激素与角膜圆锥之间存在潜在关联。此外, McKay 等^[35]研究指出, 圆锥角膜患者唾液中升高的 DHEA-S 水平与白介素-16 (interleukin-16, IL-16) 和干细胞因子 (stem cell factor, SCF) 的升高相关, 提示 DHEA-S 可能通过调节 IL-16 和 SCF 的分泌, 促进圆锥角膜的进展。已有研究表明, 雌激素通过多种机制破坏角膜的胶原网络, 增加角膜扩张度。包括刺激 MMPs 产生、抑制 MMPs 抑制剂-1 (tissue inhibitor of metalloproteinase-1, TIMP-1) 的活性, 以及通过直接或间接途径 (如前列腺素) 激活胶原酶, 这都导致了角膜胶原网络的弱化^[5]。此外, 研究发现, 妊娠期间血清中 MMPs 水平升高, 而 TIMPs 水平下降, 表明妊娠期蛋白水解酶活性的增强和其抑制剂的减少与圆锥角膜的进展密切相关^[36]。 β -雌二醇通过上调 MMPs 促进角膜细胞外基质重塑, 这为激素波动与圆锥角膜易感性之间提供了一种机制联系^[37]。这些发现提示, 性激素调控 MMPs 和 TIMP 的平衡在圆锥角膜病理机制中可能具有重要作用。

此外, 有研究提出了下丘脑-垂体-肾上腺-角膜 (HPAC) 轴的概念, 探索了垂体前叶激素与圆锥角膜之间的潜在联系。研究发现促性腺激素的受体包括黄体生成素受体 (LHR) 和卵泡刺激素受体 (FSHR)^[38]。在圆锥角膜来源的 3D 构建体中, 与对照组相比, LHR 显著上调, 而 FSHR 则表现出下调。这提示垂体前叶激素可能通过调节角膜基质细胞的活性进而影响角膜的稳定性和形态, 成为圆锥角膜发病机制中的关键因素之一^[39]。圆锥角膜患者的性激素水平存在紊乱, 而这种激素失衡与疾病的进展密切相关。对于具有疾病进展风险的患者, 建议密切监测体内性激素水平, 并通过调节激素平衡来进行干预。未来研究需进一步评估性激素水平及其受体在圆锥角膜中的生物标志物潜力, 以期实现高风险人群的早期筛查。与此同时, 靶向性调控 MMPs/TIMP 平衡或 DHEA-S 相关信号通路可能为治疗提供新思路, 但仍面临局部给药与安全性等挑战。总体而言, 性激素相关机制研究为圆锥角膜的早期诊断与个体化干预开辟了新方向, 但其临床转化仍需大规模、长期研究验证。

3 性激素与葡萄膜炎

自身免疫性葡萄膜炎 (autoimmune uveitis, AU) 是最常见的眼部自身免疫疾病, 它的特征是破坏眼内免疫稳态和持续的炎症^[40]。一般而言, 女性在多种自身免疫疾病的患病率上高于男性, 在不同的生理状态下, 如青春期、妊娠和更年期, 激素会影响疾病的进程和发生频率。例如, 女性自身免疫性葡萄膜炎患者在怀孕期间常会缓解, 而在分娩后可能复发^[41]。自身免疫性疾病是由 Th1、Th2 和 Th17 细胞介导的, 而 AU 主要是 Th1/Th17 介导的疾病^[42], 其核心病理机制是免疫系统异常激活, 关键的促炎因子 IL-1、IL-6 和 IL-17 过度表达, 激活免疫细胞, 引发组织损伤, 从而导致视力下降甚至失明^[42-43]。妊娠期雌/孕激素上升引导 Th1/Th2 平衡向 Th2 偏移, 从而在妊娠中期和晚期减轻非感染性葡萄膜炎的活动性, 并在产后出现反弹^[44-45]。

研究发现, 孕激素可以抑制 IL-6、IL-17 炎症途径以及恢复 Th17/Treg 平衡来减轻 AU 炎症, 而 Id2/Pim1 是

AU过程中Th17细胞致病的重要途径,孕激素阻碍了Id2/Pim1途径的激活和Th17细胞的分化^[6]。这项研究深化了孕激素在调节AU及其他自身免疫疾病作用机制的理解,为治疗AU等自身免疫疾病提供了新选择。前葡萄膜炎与白塞病和强直性脊柱炎相关,且在成年男性中更为常见,一项使用内毒素诱导葡萄膜炎(endotoxin-induced uveitis, EIU)的大鼠实验表明,雄性大鼠前葡萄膜炎的细胞浸润比雌性大鼠更为显著,而卵巢切除术增加了细胞浸润。使用10 μg的17β-雌二醇治疗显著减少了雄性和卵巢切除的雌性大鼠EIU中的细胞数量。内毒素注射后大鼠的E-选择素和IL-6基因表达增加,而过量的他莫昔芬逆转了17β-雌二醇对E-选择素的作用,但未逆转其对IL-6的作用。这些结果表明,雌激素对炎症基因的下调有助于减少急性前葡萄膜炎中的细胞浸润^[46]。

Buggage等^[47]评估了雌激素、孕激素和睾酮在自身免疫性葡萄膜视网膜炎(experimental autoimmune uveitis, EAU)中的作用,结果表明在雌性大鼠中,睾酮显著降低了EAU,雌激素略微增强了EAU,而孕激素或雌激素+孕激素对EAU没有影响。而在雄性大鼠中,睾酮略微降低EAU,雌激素中度降低EAU,孕激素没有影响,而雌激素+孕激素略微降低了EAU,而这些结果与眼部Th1(IFN-γ)和Th2(IL-10)细胞因子信使的水平密切相关^[47]。性激素可能通过诱导细胞因子平衡的变化来影响葡萄膜炎的发展和​​治疗。女性激素和TGF-β可能在怀孕和产后期间与葡萄膜炎的活动相关,提示激素-免疫因子网络调控病程^[48]。激素干预在动物实验中展现出一定的抗炎和免疫调节作用,未来研究需进一步阐明性激素在自身免疫性葡萄膜炎中对免疫因子网络及细胞亚群的精细调控机制,从而评估其作为早期诊断和分型标志物的潜力。

4 性激素与开角型青光眼

原发性开角型青光眼(primary open angle glaucoma, POAG)是全球导致不可逆性失明的主要原因,虽然其发病机制尚未完全明确,但最终都会导致视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)的死亡。一种理论认为,眼压升高带来的机械性压力是损伤的原因,而另一种血管学说则提出,血流自我调节的变化可能减少视神经供血,进而引发青光眼性视神经病变。研究发现,普通人群中POAG的患病率为1.1%,且男性患POAG的概率是女性的三倍以上^[49]。其原因为雌激素在青光眼中具有神经保护作用,缺乏雌激素可能通过机械和血管机制导致青光眼损伤^[50]。更年期对青光眼的影响主要涉及眼部生物力学、视网膜神经节细胞的存活、炎性介质以及流出阻力的改变^[51-52]。

眼部睫状上皮中同样有雌激素受体^[53],雌激素可以直接影响房水的生成和外流途径^[54],动物模型研究也指出,在高眼压的情况下,补充或外源性雌激素如17β-雌二醇可通过ERK-c-Fos等通路减少RGCs凋亡^[55],验证了机械性损伤假说。此外,动物实验和临床研究指出,雌激素具有上调一氧化氮合酶活性的能力,这种作用可以减轻血管张力和改善视神经灌注,从而降低开角型青光眼的风险^[50],这也支持血管假说的理论。

在怀孕期间,双胎妊娠女性的眼压降低幅度大于单胎妊娠女性,这是因为孕妇体内雌激素和孕酮水平较高^[56],进而导致眼内液体流动性增强,并且妊娠期间过量的孕酮也阻断了内源性皮质类固醇的眼压升高效应^[57]。临床发

现一患者在使用睾酮外用药物6 mo后发生了继发性闭角型青光眼,伴有睫状脉络膜水肿综合征和中央性浆液性脉络视​​网膜病变,说明注射型睾酮使用与眼内压升高和缺血性视神经病变密切相关^[58]。雌激素受体(estrogen receptor, ER)β与G蛋白偶联雌激素受体1(G protein-coupled estrogen receptor 1, GPER1)介导的神经保护在新近研究中得到强化^[59]。雌激素通过依赖ER的ERK-c-Fos信号传导以及GPER1的激活,对视网膜神经节细胞具有直接的神经保护作用,这表明激素在青光眼的病理生理学中存在一定作用^[60]。此外,有研究使用了来自美国和澳大利亚的两个大型数据集,采用了通路分析和基因分析方法评估发现与睾酮代谢相关的单核苷酸多态性与POAG存在一致关联,为了解睾酮代谢在POAG中的潜在作用提供了新的视角^[61]。Kang等^[62]研究表明,绝经后女性的血浆性激素水平与POAG的风险无关,而睾酮水平较高与POAG以及眼压升高密切相关,强调了性激素水平在POAG风险评估中的潜在作用。尽管动物和临床研究提示雌激素具有神经保护及血流调节作用,但长期激素干预的安全性和个体差异性仍存在显著不确定性。总之,不同生命阶段性激素水平的变化可能会影响临床结果,如眼内压、视功能和视神经健康,而激素替代疗法治疗和预防在青光眼相关的视网膜神经退行性变中发挥关键作用。

5 性激素与早产儿视网膜病变

早产儿视网膜病(retinopathy of prematurity, ROP)是一种增殖性视网膜病变,视网膜发育未成熟是其根本原因,而ROP的病理改变主要是视网膜血管发育不全和病理性新生血管形成^[63]。在视网膜上存在雌激素的两种受体亚型—α和β,且两种受体的表达水平是可变化的,这暗示了人眼的重要病理与激素状态密切相关^[64]。雌二醇是一种多功能的甾体激素,分子量较小,脂溶性强,能够穿过细胞膜进入视网膜毛细血管内皮细胞。在与受体结合后,它能够调节相关基因的转录,在胎儿的发育中起重要作用,足月新生儿出生后经历的血清雌二醇水平降低属于发育相关激素动态变化的正常生理过程,而早产儿由于胎盘-胎儿内分泌系统的过早分离,导致其视网膜组织在关键发育阶段暴露于雌激素供给不足的病理环境中,可能阻碍视网膜血管及神经结构的成熟。

通过建立高氧诱导的视网膜病变模型,发现暴露于高氧环境的幼鼠视网膜中的VEGF浓度低于正常氧环境下的幼鼠视网膜中的VEGF浓度^[65],雌二醇可通过增加血管内皮生长因子受体-2(VEGFR-2)和VEGF的表达,有助于胎儿血管发育,预防ROP的发生^[66]。NADPH氧化酶是一种产生自由基的主要酶,会导致ROP动物模型的细胞凋亡和血管性视网膜的形成^[67],有研究发现,与单独暴露于高氧的幼仔相比,用高氧加雌二醇处理的幼仔视网膜中NADPH氧化酶的浓度和活性显著降低,减轻氧化应激并缓解了视网膜病变的症状^[68]。新生小鼠模型中外源性雌二醇干预可影响ROP相关血管改变,提示雌激素在病程中的功能性作用^[69]。雌激素可能为ROP的治疗提供一种新的策略,尤其是在调节血管生成和减少病理性血管新生方面。然而考虑到激素治疗的潜在副作用,还需进一步的研究以确定其安全性和效果。

6 结语

性激素及其受体在泪腺、睑板腺、角膜、葡萄膜、视网膜和视神经等多种眼组织中广泛表达,贯穿一生的性激素

波动(青春期、妊娠、更年期、早产等)与多种眼病的发生发展呈现密切而复杂的关联。现有证据提示,雌激素、孕激素和雄激素通过调节局部炎症反应、细胞外基质重塑、血流灌注及神经保护等多条通路,共同塑造眼表与眼内免疫微环境与组织稳态^[70]。

流行病学研究显示,女性尤其是绝经后女性的干眼患病率明显高于男性,大样本队列研究估计 ≥ 50 岁女性中干眼综合征的年龄标准化患病率约为7.8%,75岁以上女性可接近10%^[11]。HRT相关研究则提示单纯雌激素替代可以显著增加干眼的发生风险,而雄激素缺乏与睑板腺功能障碍、泪腺退化性改变和蒸发型干眼密切相关,局部雄激素补充可在一定程度上改善泪膜稳定性,但长期安全性和不同剂量及给药途径的获益风险比仍存争议^[71-72]。在圆锥角膜中,一系列体液和组织学研究表明,DHEA-S升高且雌酮及雌三醇降低是一贯的激素特征之一,KC患者唾液或血浆中DHEA-S水平较对照升高约1.8-2.5倍,而雌酮明显下降,提示类固醇激素失衡可能通过上调MMPs、下调TIMPs,改变角膜基质细胞代谢和炎症因子谱,加速角膜变薄与扩张^[33,73]。最新前瞻性队列提示,系统性雌三醇水平与趋化因子[Chemokine(C-X-C motif) Ligand, CXL]前角膜最大曲率呈正相关,而CXL后该相关性减弱,提示角膜局部基质交联治疗可能“重置”部分激素-角膜相互作用^[74-75]。自身免疫性葡萄膜炎方面,妊娠相关的生理性免疫偏移(Th1 \rightarrow Th2/Th3)和雌/孕激素上升使得多数非感染性AU在孕中晚期炎症活动度减轻,而产后6 mo内复发率可达约60%^[48,76]。动物实验进一步证实孕激素通过抑制IL-6、IL-17及恢复Th17/Treg平衡,可明显缓解实验性自身免疫性葡萄膜炎炎症,为将孕激素或类似分子作为免疫调节治疗提供了实验依据。然而,受限于样本量小、病种异质性大及孕期用药伦理限制,围妊娠期性激素干预在AU中的最佳剂量、给药窗口及与常规免疫抑制剂的联合策略仍需进一步研究^[77]。原发性开角型青光眼的性别差异提示,性激素尤其是雌激素和睾酮在视网膜神经节细胞存活和小梁网/血管稳态中具有重要作用。流行病学和遗传学研究显示,雌激素暴露时间较长(如月经初潮早、绝经晚或长期雌激素/雌孕激素替代)与POAG风险降低相关,而在绝经后女性中,总睾酮水平及与睾酮代谢相关的遗传多态性与POAG和高眼压的发生呈正相关^[78-79]。动物实验和细胞研究则从机制层面提出,17 β -雌二醇通过经典ER途径和GPER1介导的非基因组途径激活ERK-c-Fos等通路,上调一氧化氮合酶,改善视神经灌注,并抑制RGCs凋亡,这为“神经保护型”激素治疗提供了理论基础^[80]。在早产儿视网膜病变方面,动物模型研究表明,在高氧诱导的视网膜病变(oxygen-induced retinopathy, OIR)模型中外源性17 β -雌二醇可上调VEGF/VEGFR-2,降低NADPH氧化酶活性和氧化应激水平,从而减少无灌注区和病理性新生血管,提示在关键发育阶段的雌激素缺乏可能是ROP的潜在危险因素之一^[65,69]。然而,目前证据主要来自动物实验和小样本临床观察,雌激素补充在早产儿中的给药剂量、安全边界及对全身发育的长期影响仍高度不确定。

总体来看,性激素相关研究在以下几个方面已取得相对一致的认识:(1)几乎所有眼组织均表达雌激素、雄激素和孕激素受体,眼部可视为性激素的“靶器官”;(2)性激素失衡往往通过炎症放大(干眼、葡萄膜炎)、基质重塑

(圆锥角膜)、血流与神经保护失调(青光眼、ROP)等通路参与病程;(3)生理状态(青春期、妊娠、更年期、早产)和医源性干预(HRT、抗雄药物、口服避孕药等)共同决定了个体的暴露窗口和风险谱。

然而,同时也存在一些重要争议和未解问题:(1)激素与疾病风险并非简单线性,目前关于性激素与眼病的研究也存在若干争议和未解之处。首先,系统激素水平与局部眼组织内激素浓度及受体表达并不总是平行,例如在大型前瞻队列中,绝经后女性血浆雌二醇与POAG风险并无一致关联,而循环睾酮升高却与高眼压型POAG风险及未治疗眼压水平升高相关,提示“激素种类-剂量-靶组织”之间的精细平衡远比简单的“雌、雄激素多/少”复杂^[81];(2)雄激素在眼表疾病中的作用利弊并存,雄激素缺乏与MGD/蒸发型干眼密切相关,但在角膜圆锥和POAG中,DHEA-S及睾酮升高又与疾病进展或高眼压风险相关,提示需要从受体亚型、局部代谢和下游通路水平进行更精细的解析^[35,74];(3)当前临床研究多为观察性,干预试验不足,目前大量证据来自回顾性队列、小样本前瞻性观察和动物实验,高质量RCT尤其是局部激素给药(如雄激素/雌激素点眼、缓释植入物)在不同眼病中的疗效与安全性仍缺乏系统验证^[82];(4)个体化风险评估体系尚未建立,性别、年龄/绝经状态、生殖史、系统性用药(HRT、抗雄药、避孕药)、相关基因多态性等因素相互交织,目前尚无统一的预测模型用于指导哪一类患者适合预防性或治疗性激素干预^[80]。

未来研究可重点聚焦于:(1)整合血清/泪液/睑脂中的激素及其代谢物、炎症因子、脂质谱等多组学标志物,并结合年龄/绝经状态、生殖及用药史,构建基于机器学习的干眼、MGD、KC、POAG、ROP等疾病的个体化风险预测与分型模型;(2)在动物模型和早期临床试验中,探索局部选择性雌/雄/孕激素受体调节剂、GPER1激动剂等新型药物在不同眼病中“精准激活/阻断”上下游通路的可能性,强调局部给药、降低全身不良反应;(3)在围妊娠期AU和早产儿ROP方面,开展多中心前瞻性队列,系统记录性激素水平、免疫因子谱与病程关系,为孕期和新生儿阶段的安全激素干预提供依据;(4)结合全基因组关联研究和孟德尔随机化等方法,阐明睾酮、雌激素代谢相关基因与多眼病之间的因果关系,为未来的精准内分泌治疗提供遗传学支撑^[83-84]。

综上,性激素相关机制研究不仅有助于解释多种眼病的性别差异和年龄分布特点,也为高危人群早期筛查、疾病分型与个体化干预提供了新的思路。但从“机制线索”走向“临床常规”,仍需要跨学科、多中心、长期随访的高质量临床研究加以验证。

利益冲突声明:本文不存在利益冲突。

作者贡献声明:钟蕾论文选题与修改,初稿撰写;丁奕文文献检索,数据分析;邵毅选题指导,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] Nuzzi R, Caselgrandi P. Sex hormones and their effects on ocular disorders and pathophysiology: current aspects and our experience. *Int J Mol Sci*, 2022,23(6):3269.
- [2] Jiang W, Yang LX, Liang S. The relationship between sex hormone levels and ocular surface parameters in girls with idiopathic central

precocious puberty. *Front Endocrinol*, 2024,15:1429154.

[3] Krenzer KL, Dana MR, Ullman MD, et al. Effect of androgen deficiency on the human meibomian gland and ocular surface. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000,85(12):4874–4882.

[4] Wang LX, Deng YP. The applications of androgen in the treatment of dry eye disease: a systematic review of clinical studies. *Endocr J*, 2020,67(9):893–902.

[5] Kelly DS, Sabharwal S, Ramsey DJ, et al. The effects of female sex hormones on the human Cornea across a woman’s life cycle. *BMC Ophthalmol*, 2023,23(1):358.

[6] Liu XX, Gu CY, Lv JJ, et al. Progesterone attenuates Th17–cell pathogenicity in autoimmune uveitis *via* Id2/Pim1 axis. *J Neuroinflammation*, 2023,20(1):144.

[7] Madjedi KM, Stuart KV, Chua SYL, et al. The association of female reproductive factors with glaucoma and related traits: a systematic review. *Ophthalmol Glaucoma*, 2022,5(6):628–647.

[8] Nuzzi R, Scalabrini S, Becco A, et al. Gonadal hormones and retinal disorders: a review. *Front Endocrinol*, 2018,9:66.

[9] Wu AN, Khawaja AP, Pasquale LR, et al. A review of systemic medications that may modulate the risk of glaucoma. *Eye (Lond)*, 2020,34(1):12–28.

[10] Dang A, Nayeni M, Mather R, et al. Hormone replacement therapy for dry eye disease patients: systematic review and meta – analysis. *Can J Ophthalmol*, 2020,55(1):3–11.

[11] Papas EB. The global prevalence of dry eye disease: a bayesian view. *Ophthalmic Physiol Opt*, 2021,41(6):1254–1266.

[12] McCann P, Abraham AG, Mukhopadhyay A, et al. Prevalence and incidence of dry eye and meibomian gland dysfunction in the United States: a systematic review and meta – analysis. *JAMA Ophthalmol*, 2022,140(12):1181–1192.

[13] Nguyen L, Magno MS, Utheim TP, et al. The relationship between sedentary behavior and dry eye disease. *Ocul Surf*, 2023,28:11–17.

[14] Kannan R, Das S, Shetty R, et al. Tear proteomics in dry eye disease. *Indian J Ophthalmol*, 2023,71(4):1203–1214.

[15] Anuwa–Amarh EN, Ziemanski JF. Meibomian gland dysfunction in Sjögren’s disease. *Front Med*, 2025,12:1613263.

[16] Doan S, Zagórski Z, Palmares J, et al. Eyelid disorders in ophthalmology practice: results from a large international epidemiological study in eleven countries. *Ophthalmol Ther*, 2020,9(3):597–608.

[17] McKay TB, Priyadarsini S, Karamichos D. Sex hormones, growth hormone, and the Cornea. *Cells*, 2022,11(2):224.

[18] Gorimanipalli B, Khamar P, Sethu S, et al. Hormones and dry eye disease. *Indian J Ophthalmol*, 2023,71(4):1276–1284.

[19] Sullivan DA. Tearful relationships? sex, hormones, the lacrimal gland, and aqueous–deficient dry eye. *Ocul Surf*, 2004,2(2):92–123.

[20] Yamagami H, Schirra F, Liu M, et al. Androgen influence on gene expression in the meibomian gland. *Adv Exp Med Biol*, 2002,506(Pt A):477–481.

[21] Sullivan DA, Jensen RV, Suzuki T, et al. Do sex steroids exert sex–specific and/or opposite effects on gene expression in lacrimal and meibomian glands?. *Mol Vis*, 2009,15:1553–1572.

[22] Schirra F, Suzuki T, Richards SM, et al. Androgen control of gene expression in the mouse meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005,46(10):3666–3675.

[23] Nguyen Pham KT, Miyake T, Suzuki T, et al. Identification of meibomian gland testosterone metabolites produced by tissue – intrinsic intracrine deactivation activity. *iScience*, 2025,28(2):111808.

[24] Sahin A, Liu Y, Kam WR, et al. Dihydrotestosterone suppression of proinflammatory gene expression inhuman meibomian gland epithelial cells. *Ocul Surf*, 2020,18(2):199–205.

[25] Sasaki L, Hamada Y, Yarimizu D, et al. Intracrine activity involving NAD–dependent circadian steroidogenic activity governs age– associated meibomian gland dysfunction. *Nat Aging*, 2022,2(2):105–114.

[26] Sullivan BD, Evans JE, Krenzer KL, et al. Impact of antiandrogen treatment on the fatty acid profile of neutral lipids in human meibomian gland secretions. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000,85(12):4866–4873.

[27] Chhadva P, Goldhardt R, Galor A. Meibomian gland disease: the role of gland dysfunction in dry eye disease. *Ophthalmology*, 2017,124(11S):S20–S26.

[28] Sullivan DA, Sullivan BD, Evans JE, et al. Androgen deficiency, Meibomian gland dysfunction, and evaporative dry eye. *Ann N Y Acad Sci*, 2002,966:211–222.

[29] Kaštelan S, Hat K, Tomić Z, et al. Sex Differences in the lacrimal gland: implications for dry eye disease. *Int J Mol Sci*. 2025,26(8):3833.

[30] Li XH, Rabinowitz YS, Rasheed K, et al. Longitudinal study of the normal eyes in unilateral keratoconus patients. *Ophthalmology*, 2004,111(3):440–446.

[31] Beatty C, Estes A, Xu HY, et al. Exploring new links among keratoconus, hormonal factors, and medications: insights from a case – control study utilizing the all of us database. *Trans Vis Sci Tech*, 2024,13(11):18.

[32] Jani D, McKelvie J, Misra SL. Progressive corneal ectatic disease in pregnancy. *Clin Exp Optom*, 2021,104(8):815–825.

[33] McKay TB, Hjortdal J, Sejersen H, et al. Endocrine and metabolic pathways linked to keratoconus: implications for the role of hormones in the stromal microenvironment. *Sci Rep*, 2016,6:25534.

[34] Ayan B, Yuksel N, Carhan A, et al. Evaluation estrogen, progesteron and androgen receptor expressions in corneal epithelium in keratoconus. *Contact Lens Anterior Eye*, 2019,42(5):492–496.

[35] McKay TB, Hjortdal J, Sejersen H, et al. Differential effects of hormones on cellular metabolism in keratoconus *in vitro*. *Sci Rep*, 2017,7:42896.

[36] Bilgihan K, Hondur A, Sul S, et al. Pregnancy – induced progression of keratoconus. *Cornea*, 2011,30(9):991–994.

[37] Chatterjee A, Kanu LN, Boychev N, et al. Estrogen – mediated corneal collagen degradation in keratoconus. *iScience*, 2025,28(8):113004.

[38] Karamichos D, Barrientez B, Nicholas S, et al. Gonadotropins in keratoconus: the unexpected suspects. *Cells*, 2019,8(12):1494.

[39] Karamichos D, Escandon P, Vasini B, et al. Anterior pituitary, sex hormones, and keratoconus: Beyond traditional targets. *Prog Retin Eye Res*, 2022,88:101016.

[40] Jiang Q, Li ZH, Tao TY, et al. TNF–α in uveitis: from bench to clinic. *Front Pharmacol*, 2021,12:740057.

[41] Xu XY, Ray I, Tang E, et al. Impact of pregnancy and the postpartum period on noninfectious uveitis flare – ups. *Ocul Immunol Inflamm*, 2025,33(9):2178–2182.

[42] Wu SH, Ma R, Zhong YJ, et al. Deficiency of IL–27 signaling exacerbates experimental autoimmune uveitis with elevated uveitogenic Th1 and Th17 responses. *Int J Mol Sci*, 2021,22(14):7517.

[43] Yu XY, Duan RP, Jiang LJ, et al. Interleukin–6 in non–infectious uveitis: Biology, experimental evidence and treatment strategies. *Biochem Pharmacol*, 2024,230(Pt 2):116605.

[44] Chiam NP, Lim LL. Uveitis and gender: the course of uveitis in pregnancy. *J Ophthalmol*, 2014,2014:401915.

[45] Cherukuri N, Murthy SI, Tyagi M. Effects of pregnancy on the clinical course and treatment outcomes of Vogt – Koyanagi – Harada disease. *Indian J Ophthalmol*, 2025,73(Suppl 1):S158–S163.

[46] Miyamoto N, Mandai M, Suzuma I, et al. Estrogen protects against cellular infiltration by reducing the expressions of E–selectin and IL–6 in endotoxin–induced uveitis. *J Immunol*, 1999,163(1):374–379.

[47] Buggage RR, Matteson DM, Shen DF, et al. Effect of sex hormones on experimental autoimmune uveoretinitis (EAU). *Immunol*

Invest, 2003,32(4):259–273.

[48] Chan CC. A correlation of pregnancy term, disease activity, serum female hormones, and cytokines in uveitis. *Br J Ophthalmol*, 2004, 88(12):1506–1509.

[49] Dielemans I, Vingerling JR, Wolfs RC, et al. The prevalence of primary open – angle glaucoma in a population – based study in The Netherlands. The Rotterdam Study. *Ophthalmology*, 1994, 101(11):1851–1855.

[50] Nuzzi R, Scalabrin S, Becco A, et al. Sex hormones and optic nerve disorders: a review. *Front Neurosci*, 2019,13:57.

[51] Vajaranant TS, Pasquale LR. Estrogen deficiency accelerates aging of the optic nerve. *Menopause*, 2012,19(8):942–947.

[52] Burgoyne CF, Downs JC, Bellezza AJ, et al. The optic nerve head as a biomechanical structure: a new paradigm for understanding the role of IOP-related stress and strain in the pathophysiology of glaucomatous optic nerve head damage. *Prog Retin Eye Res*, 2005,24(1):39–73.

[53] Korpole NR, Kurada P, Korpole MR. Gender difference in ocular diseases, risk factors and management with specific reference to role of sex steroid hormones. *J Midlife Health*, 2022,13(1):20–25.

[54] Chen XM, Liu Y, Zhang Y, et al. Impact of aromatase absence on murine intraocular pressure and retinal ganglion cells. *Sci Rep*, 2018, 8(1):3280.

[55] Zhou XH, Li F, Ge J, et al. Retinal ganglion cell protection by 17 – beta – estradiol in a mouse model of inherited glaucoma. *Dev Neurobiol*, 2007,67(5):603–616.

[56] Saylik M, Saylik SA. Not only pregnancy but also the number of fetuses in the uterus affects intraocular pressure. *Indian J Ophthalmol*, 2014,62(6):680–682.

[57] Ziai N, Ory SJ, Khan AR, et al. Beta – human chorionic gonadotropin, progesterone, and aqueous dynamics during pregnancy. *Arch Ophthalmol*, 1994,112(6):801–806.

[58] Dahshan D, Verma V, Goel M. Open – angle glaucoma and ischemic optic neuropathy with injectable testosterone use. *Ophthalmol Glaucoma*, 2022,5(2):244–245.

[59] Nakazawa T, Takahashi H, Shimura M. Estrogen has a neuroprotective effect on axotomized RGCs through ERK signal transduction pathway. *Brain Res*, 2006,1093(1):141–149.

[60] Jiang MN, Ma XY, Zhao QQ, et al. The neuroprotective effects of novel estrogen receptor GPER1 in mouse retinal ganglion cell degeneration. *Exp Eye Res*, 2019,189:107826.

[61] Bailey JNC, Gharahkhani P, Kang JH, et al. Testosterone pathway genetic polymorphisms in relation to primary open – angle glaucoma: an analysis in two large datasets. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018,59(2):629–636.

[62] Kang JH, Rosner BA, Wiggs JL, et al. Sex hormone levels and risk of primary open – angle glaucoma in postmenopausal women. *Menopause*, 2018,25(10):1116–1123.

[63] Dammann O, Hartnett ME, Stahl A. Retinopathy of prematurity. *Dev Med Child Neurol*, 2023,65(5):625–631.

[64] Munaut C, Lambert V, Noël A, et al. Presence of oestrogen receptor type beta in human retina. *Br J Ophthalmol*, 2001, 85(7):877–882.

[65] Zhang HB, Wang XD, Xu K, et al. 17 β – estradiol ameliorates oxygen – induced retinopathy in the early hyperoxic phase. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015,457(4):700–705.

[66] Miyamoto N, Mandai M, Takagi H, et al. Contrasting effect of estrogen on VEGF induction under different oxygen status and its role in murine ROP. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2002,43(6):2007–2014.

[67] Saito Y, Geisen P, Uppal A, et al. Inhibition of NAD(P)H oxidase reduces apoptosis and avascular retina in an animal model of retinopathy of prematurity. *Mol Vis*, 2007,13:840–853.

[68] Zhang HB, Sun NX, Liang HC, et al. 17 – Alpha – estradiol ameliorating oxygen – induced retinopathy in a murine model. *Jpn J Ophthalmol*, 2012,56(4):407–415.

[69] Shi WJ, Zhu L, Wang YH, et al. Estrogen therapy to treat retinopathy in newborn mice. *Exp Ther Med*, 2015,10(2):611–617.

[70] Farrand KF, Fridman M, Stillman IÖ, et al. Prevalence of diagnosed dry eye disease in the United States among adults aged 18 years and older. *Am J Ophthalmol*, 2017,182:90–98.

[71] Schaumberg DA, Buring JE, Sullivan DA, et al. Hormone replacement therapy and dry eye syndrome. *JAMA*, 2001, 286(17):2114–2119.

[72] Chien HW, Lin CW, Lee CY, et al. The use of androgen deprivation therapy for prostate cancer and its effect on the subsequent dry eye disease: a population – based cohort study. *Int J Med Sci*, 2022, 19(7):1103–1109.

[73] Daphne Teh AL, Jayapalan JJ, Loke MF, et al. Identification of potential serum metabolic biomarkers for patient with keratoconus using untargeted metabolomics approach. *Exp Eye Res*, 2021,211:108734.

[74] Van L, Bennett S, Nicholas SE, et al. Prospective observational study evaluating systemic hormones and corneal crosslinking effects in keratoconus. *Ophthalmol Sci*, 2024,4(2):100364.

[75] Droustas K, Makrypoulas I, Chatziralli I, et al. The impact of sex hormones on keratoconus. *J Clin Med*, 2025,14(12):4365.

[76] Rabiah PK, Vitale AT. Noninfectious uveitis and pregnancy. *Am J Ophthalmol*, 2003,136(1):91–98.

[77] Ong AY, Christou EE, Kiire CA, et al. Management of uveitic and chorioretinal conditions in pregnancy. *Eye (Lond)*, 2025[Online ahead of Print].

[78] Vergroesen JE, Kaynak A, Aribas E, et al. Higher testosterone is associated with open – angle glaucoma in women: a genetic predisposition? *Biol Sex Differ*, 2023,14(1):27.

[79] Youngblood H, Schoenlein PV, Pasquale LR, et al. Estrogen dysregulation, intraocular pressure, and glaucoma risk. *Exp Eye Res*, 2023,237:109725.

[80] Zhao SH, Kim CK, Al-Khaled T, et al. Comparative insights into the role of sex hormones in glaucoma among women and men. *Prog Retin Eye Res*, 2025,105:101336.

[81] Kapetanakis VV, Chan MP, Foster PJ, et al. Global variations and time trends in the prevalence of primary open angle glaucoma (POAG): a systematic review and meta – analysis. *Br J Ophthalmol*, 2016,100(1):86–93.

[82] Suárez – Cortés T, Herrera I. Emerging age – specific therapeutic approaches for dry eye disease. *J Clin Med*, 2025,14(12):4147.

[83] Valero – Ochando J, Cantó A, López – Pedrajas R, et al. Role of gonadal steroid hormones in the eye: therapeutic implications. *Biomolecules*, 2024,14(10):1262.

[84] Shetty R, D'Souza S, Khamar P, et al. Biochemical markers and alterations in keratoconus. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*, 2020,9(6):533–540.