

全身性疾病相关干眼的发病机制研究进展

朱笑莹, 尹连荣, 王 瑶, 马若楠, 于 澄

引用: 朱笑莹, 尹连荣, 王瑶, 等. 全身性疾病相关干眼的发病机制研究进展. 国际眼科杂志, 2026, 26(2): 282-287.

基金项目: 北京市中医药科技发展资金项目 (No.BJZYYB-2023-76); 中国中医科学院眼科医院高水平中医医院项目 (No.GSP2-06)

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: 朱笑莹, 在读博士研究生, 研究方向: 中西医结合治疗眼病。

通讯作者: 尹连荣, 博士, 中西医结合传承博士后, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 高度近视及其并发症的中西医结合防治。yinlye@126.com

收稿日期: 2025-07-04 修回日期: 2025-12-17

摘要

干眼是一种由多因素导致以泪液的质、量及动力学异常引起的泪膜不稳定和眼表微环境失衡为特征的常见眼部疾病。其病因复杂, 除了与眼局部因素相关外还与多种全身性疾病相关, 已成为一种跨学科疾病, 增加了临床诊治难度。文章系统综述了干眼与自身免疫性疾病、代谢性疾病、内分泌疾病、精神类疾病等全身性因素的关联, 并从炎症反应、氧化应激、神经调节及泪液成分改变等角度深入探讨了上述疾病引发干眼的核心机制。以期为理解干眼的多系统病因提供理论依据, 并为临床开展综合诊治与基础研究提供新的思路和方向。

关键词: 干眼; 全身性疾病; 发病机制

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2026.2.17

Research progress in the pathogenesis of dry eye associated with systemic diseases

Zhu Xiaoying, Yin Lianrong, Wang Yao, Ma Ruonan, Yu Ying

Foundation items: Beijing Traditional Chinese Medicine Science and Technology Development Fund Project (No. BJZYYB - 2023-76); Central High - level Traditional Chinese Medicine Hospital Project of China Academy of Chinese Medical Sciences Eye Hospital (No.GSP2-06)

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

Correspondence to: Yin Lianrong. Eye Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100040, China. yinlye@126.com

Received: 2025-07-04 Accepted: 2025-12-17

Abstract

Dry eye is a common ocular condition characterized by multifactorial etiology, involving abnormalities in the

quality, quantity, and dynamics of tears, leading to tear film instability and imbalance of the ocular surface microenvironment. Its pathogenesis is complex and not only associated with local ocular factors but also linked to various systemic diseases, making it an interdisciplinary disorder that increases the challenge of clinical diagnosis and treatment. This review systematically elaborates on the associations between dry eye disease and systemic factors such as autoimmune, metabolic, endocrine, and psychiatric disorders, and further investigates the core pathogenic mechanisms, namely inflammatory responses, oxidative stress, neuro-immune interactions, and tear film compositional changes. Thus, this review provides a theoretical basis for understanding the multisystem etiology of dry eye and offers novel insights for comprehensive clinical management and fundamental research.

• KEYWORDS: dry eye; systemic diseases; pathogenesis

Citation: Zhu XY, Yin LR, Wang Y, et al. Research progress in the pathogenesis of dry eye associated with systemic diseases. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2026, 26(2): 282-287.

0 引言

干眼是全球范围内发病率较高的慢性眼表疾病, 随着生活方式的改变及电子产品的普及, 近年来干眼患病率呈不断上升趋势, 研究显示我国干眼发病率为 21% - 30%^[1], 主要表现为眼部干涩、不适和视觉障碍, 严重者可致角膜损伤, 甚至出现焦虑、抑郁、睡眠障碍等心理障碍^[2], 已成为影响患者视觉质量及生活质量的重要问题。

干眼的病因复杂多样, 局部病因主要包括眼部结构、功能异常或外部因素对眼表环境的直接影响^[3]。但近年研究显示, 全身性疾病可通过调控炎症反应、氧化应激、神经内分泌功能及泪液成分等多种途径, 间接或直接影响眼表微环境, 从而导致或加重干眼^[4]。因此, 干眼已成为一种跨学科疾病, 其诊治需要综合考虑全身状况。本文旨在系统综述干眼与自身免疫性疾病、代谢性疾病、内分泌疾病、精神类疾病等全身性因素的关联, 并从分子机制层面探讨其共性与特性, 以期为临床诊疗和基础研究提供新思路。

1 自身免疫性疾病相关干眼

1.1 干燥综合征 干燥综合征 (Sjögren's syndrome, SS) 是一种以淋巴细胞浸润破坏唾液腺和泪腺为特征的自身免疫病^[5]。根据是否继发于其他自身免疫性疾病可分为原发性和继发性。后者常与类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA)、系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 等并存^[6]。SS 相关干眼在 SS 患者中发生率高达 92.7%, 多为水液缺乏型, 亦可合并蒸发过强

型及睑板腺功能障碍 (meibomian gland dysfunction, MGD) [7]。

原发性 SS 相干眼的发病机制可归纳为以下两个方面:(1)神经调节异常与角膜神经损伤:泪腺分泌依赖于完整的神经反射^[8],而 SS 患者中白细胞介素 -1 (interleukin-1, IL-1)、白细胞介素 -10 (interleukin-10, IL-10)、肿瘤坏死因子 -α (tumor necrosis factor -α, TNF-α) 的过度表达会抑制支配泪腺的自主神经递质释放^[9]。同时,角膜神经异常导致敏感性下降,削弱神经反馈,进一步减少泪液分泌^[10]。(2)渗透压升高及眼表炎症微环境改变:SS 患者结膜中存在大量活化的 CD4+T 细胞^[11],打破了促炎与抗炎因子之间的平衡。约 41% 的患者泪液渗透压升高^[12],通过激活 MAPK 通路上调 IL-1β、TNF-α 和基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMP)-9 等因子,形成炎症级联反应^[13],引起杯状细胞减少和眼表结构损害^[14]。此外,MMP-9 表达上调^[15],溶菌酶、乳铁蛋白等功能蛋白显著下调^[16],进一步破坏了眼表的稳定。继发性 SS 相干眼还可能受到原发病的直接影响。如 RA 的全身炎症可加重眼表炎症,SLE 可能伴免疫复合物沉积或微血管病变,共同导致眼表损伤。

传统认为 SS 相干眼是单纯的水液缺乏型干眼,然而,近年研究发现 SS 患者常合并 MGD,表现为混合型干眼^[17]。泪腺的慢性炎症可波及睑板腺,而 TNF-α、IL-1β 等因子可诱导腺泡细胞凋亡和导管角化,造成腺管阻塞与脂质分泌异常^[18]。研究还显示 SS 患者泪液中润滑蛋白聚糖 4 水平显著降低,进一步影响睑脂铺展与泪膜脂质层稳定性^[19]。

1.2 SLE SLE 作为一种累及多器官的自身免疫性疾病^[20],其眼部受累常表现为干眼。研究表明,约 16% 的 SLE 患者患有干眼,其患病风险是健康人群的 4 倍^[21],且约 30% 的 SLE 患者合并继发性 SS^[22]。高龄 (≥33.5 岁) 及高疾病活动度(如 SLEDAI-2K 评分升高、抗 dsDNA 抗体滴度上升及补体 C3 降低) 是 SLE 相干眼的危险因素^[23],且病情严重程度与干眼程度呈正相关^[24]。

发病机制上,SLE 相干眼主要由免疫异常介导:(1)腺体炎性损伤:异常活化的辅助性 T 细胞 17 (T helper 17 cell, Th17) 细胞等促进 IL-17、IL-21 等促炎因子释放^[25],通过血液循环扩散至眼表,致免疫复合物沉积于角膜缘及结膜血管壁,引发泪腺及睑板腺慢性炎症^[26]。病理可见 SLE 患者的泪腺和睑板腺中大量 CD4+T 细胞和 B 细胞,导致泪腺腺泡萎缩、导管纤维化^[27],导致基础泪液分泌减少。睑板腺的病理改变包括腺体周围毛细血管充血扩张、腺泡上皮细胞凋亡及睑脂成分异常^[28]。(2)角膜外屏障受损:泪膜高渗及神经营养减弱破坏角膜上皮完整性,而朗格汉斯细胞 (langerhans cells, LC) 在角膜缘的异常聚集放大局部免疫反应^[29]。SLE 全身血管病变可能影响结膜微循环,促使血管内皮生长因子释放,引起角膜新生血管,造成继发性眼表损伤^[30]。

1.3 RA RA 是一种以慢性滑膜炎为特征的全身性自身免疫病,可引发关节外器官损害^[31]。干眼是其最常见的眼部并发症之一,发病率高达 19%-31%^[32]。常规 RA 活动性指标,如类风湿因子 (rheumatoid factor, RF)、C-反应

蛋白 (C-reactive protein, CRP)、红细胞沉降率 (erythrocyte sedimentation rate, ESR) 与干眼严重程度存在一定相关性^[33],但其特异性不足限制了早期诊断。临床研究证实,RA 的疾病活动性评分与眼表疾病指数评分升高、睑板腺功能下降密切相关^[34]。

RA 相相干眼的发病核心在于眼局部免疫炎症反应。异常免疫应答产生的炎性介质持续作用于泪腺,导致上皮损伤、淋巴细胞浸润及导管纤维化,减少泪液分泌。同时炎症微环境损伤结膜杯状细胞及黏蛋白分泌,破坏泪膜稳定性^[35]。Sonkodi 等^[36]研究证实 RA 干眼患者的角膜上皮下神经丛结构显著破坏,并提出了“Piezo2 离子通道病变”假说来解释神经感觉异常。Huang 等^[37]研究发现 RA 干眼患者血清 T 细胞标记物 Helios、CD226 和 Foxp3 水平升高是干眼危险因素,而 TIGIT 水平升高则与风险降低相关。提示 Treg 细胞功能失调及 CD226/TIGIT 轴失衡共同推动了眼表炎症。蛋白质组学研究发现了胰岛再生源蛋白 3α (regenerating islet-derived protein 3α, REG3α) 补体因子 H 相关蛋白 (complement factor H - related protein, CFHRP) 等潜在血清生物标志物,这些差异表达蛋白可能通过调控炎症和代谢通路参与疾病进程,或可作为早期筛查标志物,但其具体功能和分子机制仍需进一步验证^[38]。

2 代谢性疾病相关干眼

2.1 糖尿病 糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 是一种以持续高血糖为特征的慢性代谢性疾病,约 20% 的 2 型 DM 患者会发生干眼^[39],其发生与病程长、血糖控制差密切相关^[40]。严重者可出现角膜上皮缺损甚至溃疡^[41],严重影响患者的视觉与生活质量。

DM 相相干眼的发病机制是高血糖驱动的代谢紊乱、炎症、神经病变等多通路协同作用。(1)泪膜稳定性下降:高血糖通过多元醇途径损害泪腺功能,减少泪液分泌^[42]。同时通过降低过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ, PPARγ)、破坏脂质稳态,引发睑板腺腺泡萎缩及脂质分泌异常^[43],高血糖还导致结膜杯状细胞减少及 MMPs/TIMPs 失衡,共同加速泪膜破裂^[44]。(2)眼表炎症微环境:高血糖激活 NF-κB 通路,促使 IL-1α、IL-6 等促炎因子升高,并产生大量活性氧 (reactive oxygen species, ROS),形成炎症与氧化应激的恶性循环,直接损伤角膜上皮并破坏泪膜稳定性^[45]。(3)周围神经病变:自主神经病变削弱了泪腺分泌功能及眨眼频率,导致泪液分泌与分布异常^[46]。高糖及晚期糖基化终末产物 (advanced glycation end products, AGEs) 堆积导致角膜神经纤维密度下降、神经营养障碍,伴随 MMP-9 过度表达进一步破坏角膜屏障,引起眼表知觉减退与泪液分布异常^[47]。

2.2 血脂异常 血脂异常通常指血浆总胆固醇、甘油三酯过高或高密度脂蛋白胆固醇过低^[48]。泪膜脂质层主要含蜡酯、胆固醇酯等^[49],因睑脂本质为脂质,因此全身性血脂异常可能会影响干眼的发生发展,在女性中尤为显著^[50]。

其病理机制包括:(1)MGD:血脂异常可改变睑脂成分,增加其黏度与饱和度,导致腺管阻塞和分泌异常^[51]。Osae 等^[52]通过动物实验证实,高脂饮食可致睑板腺肥大

及泪液分泌失调。(2)结膜杯状细胞缺失:高脂饮食可诱发氧化应激,通过激活 caspase-3 通路及 ROS 积累引起线粒体 DNA 损伤^[53],促使杯状细胞凋亡和黏蛋白 5AC (mucin 5AC, MUC5AC) 分泌减少^[54]。(3)角结膜上皮鳞状化生:血脂异常促进巨噬细胞在眼部组织浸润及 IL-6、TNF- α 释放,引发局部慢性炎症,导致角结膜上皮鳞状化生^[55]。

2.3 维生素 D 缺乏症 维生素 D 是一组脂溶性类固醇,维生素 D 受体 (Vitamin D receptor, VDR) 在眼组织中广泛存在,其缺乏与干眼发生密切相关^[56]。干眼患者血清及泪液中的维生素 D 水平均显著降低,且泪液水平与干眼症状相关性更强,提示局部维生素 D 对眼表健康的重要性^[57]。

维生素 D 主要通过以下机制抑制干眼发生:(1)抗炎作用:下调 IL-1、IL-6、TNF- α 等促炎因子,抑制 Th1/Th2 细胞过度活化^[58],并减少 LC 向角膜迁移,从而减轻免疫介导的泪腺和眼表损伤^[59]。(2)促进眼表屏障修复:增强紧密连接蛋白表达,改善角膜上皮屏障功能。VDR 失活会延迟角膜愈合^[60]并导致杯状细胞丢失^[61],而补充维生素 D 则可促进抗菌肽表达与创面愈合,并增强抗氧化能力^[62]。(3)调节泪液分泌:直接促进泪液分泌。维生素 D 缺乏会引发泪腺炎症和泪液高渗,并通过调控角膜神经丛和树突状细胞干扰反射性泪液分泌^[63]。

3 内分泌疾病相关干眼

3.1 性激素紊乱 围绝经期女性干眼患病率高达 89.5%^[64],其发生与体内性激素水平显著下降密切相关^[65],由于睑板腺、泪腺等眼表组织广泛存在性激素受体^[66],在激素失衡时会引发眼表微环境失调。

雄激素结合睑板腺雄激素受体激活 PPAR γ 等脂质合成基因,并抑制导管角化,促进脂质分泌并减少腺管阻塞^[67],同时刺激泪腺功能^[68],并上调 TGF- β 以抑制 IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子。雄激素水平下降会直接导致腺体萎缩、杯状细胞减少及 MUC5AC 分泌下降^[69]。泪腺受雌激素双向调控:其水平降低会减弱受体信号,导致乳铁蛋白、溶菌酶等重要泪液蛋白合成减少,引发水液缺乏性干眼^[70]。然而,雌激素替代疗法对干眼的影响仍存争议,部分研究显示其可能加重腺体退化,可能与剂量、疗程及个体差异有关^[71]。其抗炎机制可能通过抑制 p38 MAPK 通路实现^[72]。此外,研究还发现围绝经期干眼患者结膜细胞中 miR-744-5p 表达异常,通过抑制抗炎因子 PELI3 加剧眼表炎症^[73]。目前关于雌激素作用仍存争议,各激素间相互作用及具体机制有待进一步研究。

3.2 甲状腺功能异常 甲状腺相关眼病 (thyroid-associated ophthalmopathy, TAO) 是一种与甲状腺疾病相关的自身免疫性疾病。绝大多数患者存在眼表损害,其中干眼症状尤为突出^[74],发生率约为 65.8%~85%,这可能是 TAO 的早期表现^[75]。

TAO 并发干眼的机制涉及眼表结构损伤和免疫炎症。结构上,表达于泪腺的促甲状腺激素受体成为自身免疫攻击目标,导致泪液分泌减少^[76]。眶内组织增生及眼外肌肥大致眶压升高,引起眼睑后缩、闭合不全及不完全眨眼^[77],造成泪液分布异常、蒸发加速,角膜暴露引发角

膜上皮炎症、神经密度下降及 LC 免疫激活,影响反射性泪液分泌^[78]。免疫方面,促甲状腺激素受体抗体激活 Th1/Th17 免疫应答,促进 IFN- γ 、IL-17 等促炎因子释放^[79],同时抗炎因子如 IL-10 表达下调^[80]及 miR-146 α 、miR-21 失调^[81],共同加剧眼表炎症。近年研究还提示肠道菌群紊乱可能通过 Th17/Treg 失衡及分子模拟机制放大眼表免疫反应^[82]。炎症反应及肌纤维分解导致 TAO 患者结膜杯状细胞上皮鳞状化生及减少,黏蛋白分泌不足,泪膜稳定性被破坏,进一步诱发干眼^[83]。

4 精神类疾病相关干眼——抑郁症与焦虑症

中国全国精神障碍调查显示,焦虑症与抑郁症为最常见精神疾患^[84]。多项研究证实这类人群干眼患病风险显著增高,且抑郁程度与干眼严重度呈正相关^[85]。两者在临床症状层面存在交互影响,形成恶性循环。

其发病机制涉及神经内分泌、炎症及药物等多因素共同作用。焦虑和抑郁激活下丘脑-垂体-肾上腺轴,促使皮质醇升高抑制泪腺功能^[86]。抑郁相关的 5-羟色胺、去甲肾上腺素等神经递质紊乱可能影响泪腺的神经调节^[87]。交感神经过度兴奋还会抑制以副交感神经为主导的泪腺分泌功能^[88]。焦虑、抑郁可促进全身炎症反应,抑郁症患者泪液中 IL-6、IL-17 和 TNF- α 的水平升高,直接破坏泪膜稳定性^[89]。抗抑郁药、镇静剂、 β 受体阻滞剂等可能通过抗胆碱能作用减少泪液分泌,加重干眼^[90]。

5 神经系统疾病相关干眼——帕金森病

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是一种神经退行性疾病,伴随广泛的非运动症状,包括视觉障碍^[91]。如干眼、复视、眼睑痉挛等。其干眼患病率高达 70%^[92],因此 PD 患者应被视为干眼高危人群。

PD 患者干眼的发病机制涉及多因素相互作用。中枢多巴胺水平下降导致眨眼频率显著降低,破坏泪膜稳定性并加速泪液蒸发^[93],同时,神经退行性变累及自主神经系统,黑质及交感/副交感神经节中的路易小体可干扰泪液分泌的神经反射通路,导致泪液生成减少^[94]。此外,抗 PD 药物如苯海索、普拉克索的抗胆碱能作用可能直接抑制泪腺分泌^[95]。其他因素如睑板腺脂质成分异常、泪液蛋白表达改变、角膜敏感性下降及慢性炎症反应也共同参与干眼的发生发展^[96]。

6 小结与展望

干眼作为一种多因素相互作用的眼表疾病,其发生与全身性疾病存在密切关联。本文系统阐述了系统性疾病与干眼的关联机制。研究发现,炎症反应、氧化应激、泪膜成分改变全身性疾病引发干眼的共同通路。然而,自身免疫性疾病的核心是淋巴细胞浸润、促炎因子释放直接破坏泪腺和眼表。代谢性疾病以氧化应激介导的腺体功能与神经损伤为核心。内分泌疾病的核心是激素信号通路异常影响腺体分泌和眼表稳态。精神神经系统疾病则导致神经功能紊乱及反射性分泌障碍。

当前临床诊疗中,对全身性因素的关注仍显不足,尤其在非典型干眼患者中易导致漏诊或误治。因此,临床诊治需全面评估患者基础疾病,将全身性疾病评估纳入干眼常规管理。部分治疗策略,如性激素替代疗法对干眼的影响,仍存在争议,亟待更多高质量临床研究予以明确。未

来可整合多组学检测手段构建特异性生物标志物谱,为疾病的早筛查提供手段,对高危人群采取早期干预策略。推动建立多学科协作的干眼诊疗模式,最终实现干眼的精准化、个体化治疗,从根本上改善患者视觉质量与生活质量。

利益冲突声明:本文不存在利益冲突。

作者贡献声明:朱笑莹论文选题与修改,初稿撰写;王瑶、马若楠、于灌文献检索;尹连荣选题指导,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] 韦丽萍,万金兰.针灸治疗干眼症的机制与应用研究进展.江西中医药,2025,56(4):80-84.
- [2] 侯文博,李欣,孙旭光,等.干眼与心理健康.中国中医眼科杂志,2025,35(3):286-289,300.
- [3] 郭小静,王亚妮.干眼症发生的危险因素及疾病认知情况分析.临床医学研究与实践,2023,8(25):17-20.
- [4] 吴奕婷,马晓萍.干眼症与全身系统性疾病关系的研究进展.中国临床医学,2022,29(5):870-874.
- [5] 刘玲,汤艳华.原发性干燥综合征患者外周血PD-1与PDL-1表达变化与其揿针疗法疗效的相关性.中国老年学杂志,2025,45(9):2117-2120.
- [6] Brito-Zerón P, Retamozo S, Ramos-Casals M. Síndrome de sjögren. Med Clínica, 2023,160(4):163-171.
- [7] Caban M, Omulecki W, Latecka-Krajewska B. Dry eye in Sjögren's syndrome—characteristics and therapy. Eur J Ophthalmol, 2022,32(6):3174-3184.
- [8] Bhattacharya S, García-Posadas L, Hedges RR, et al. Alteration in nerves and neurotransmitter stimulation of lacrimal gland secretion in the TSP-1^{-/-} mouse model of aqueous deficiency dry eye. Mucosal Immunol, 2018,11(4):1138-1148.
- [9] 丁传庆.泪腺解剖和功能的最新研究及其与干眼的关系.中华实验眼科杂志,2020,38(10):877-880.
- [10] Li FT, Zhang Q, Ying X, et al. Corneal nerve structure in patients with primary Sjögren's syndrome in China. BMC Ophthalmol, 2021,21(1):211.
- [11] Chen XJ, Aqrabi LA, Utheim TP, et al. Elevated cytokine levels in tears and saliva of patients with primary Sjögren's syndrome correlate with clinical ocular and oral manifestations. Sci Rep, 2019,9(1):7319.
- [12] Kook KY, Jin RJ, Li L, et al. Tear osmolarity and matrix metallopeptidase-9 in dry eye associated with sjögren's syndrome. Korean J Ophthalmol, 2020,34(3):179-186.
- [13] 汤博文,罗丹,燕雪晴,等.干眼炎症相关通路及中医药干预研究进展.中医药信息,2025,42(11):75-82.
- [14] Shin S, Yoon SG, Kim M, et al. The effect of mesenchymal stem cells on dry eye in sjogren syndrome mouse model. Int J Mol Sci, 2023,24(2):1039.
- [15] 张舒,王贺,牟宁,等.原发性干燥综合征干眼患者临床指标与泪液中IL-1β、IL-6、MMP-9的相关性研究.医学研究杂志,2021,50(10):88-92.
- [16] Berra M, Galperín G, Berra F, et al. Tear Lysozyme in Sjögren's syndrome, Meibomian gland dysfunction, and non-dry-eye. Arq Bras Oftalmol, 2021,85(2):103-108.
- [17] 倪浩,张宏.睑板腺功能障碍相关危险因素的研究进展.中国眼镜科技杂志,2025(1):117-122.
- [18] Sullivan DA, Dana R, Sullivan RM, et al. Meibomian gland dysfunction in primary and secondary sjögren syndrome. Ophthalmic Res, 2018,59(4):193-205.
- [19] Regmi SC, Samsom ML, Heynen ML, et al. Degradation of proteoglycan 4/lubricin by cathepsin S: Potential mechanism for diminished ocular surface lubrication in Sjögren's syndrome. Exp Eye Res, 2017,161:1-9.
- [20] Zucchi D, Silvagni E, Elefante E, et al. Systemic lupus erythematosus: one year in review 2023. Clin Exp Rheumatol, 2023,41(5):997-1008.
- [21] Wang LX, Xie Y, Deng YP. Prevalence of dry eye in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. BMJ Open, 2021,11(9):e047081.
- [22] 郭文涛,郜赵伟,刘研,等.基于GEO数据库分析筛选系统性红斑狼疮与干燥综合征共有差异表达基因及验证.现代检验医学杂志,2025,40(1):38-42,58.
- [23] Kang SF, Zhang QC, Wang ZL, et al. Dry eye disease in systemic lupus erythematosus: a cross sectional study. Int J Ophthalmol, 2024,17(7):1255-1261.
- [24] Chen A, Chen HT, Hwang YH, et al. Severity of dry eye syndrome is related to anti-dsDNA autoantibody in systemic lupus erythematosus patients without secondary Sjögren syndrome: a cross-sectional analysis. Medicine, 2016,95(28):e4218.
- [25] Dammacco R, Procaccio P, Racanelli V, et al. Ocular involvement in systemic lupus erythematosus: the experience of two tertiary referral centers. Ocul Immunol Inflamm, 2018, 26 (8):1154-1165.
- [26] Mosca M, Costenbader KH, Johnson SR, et al. Brief report: how do patients with newly diagnosed systemic lupus erythematosus present? a multicenter cohort of early systemic lupus erythematosus to inform the development of new classification criteria. Arthritis Rheumatol, 2019,71(1):91-98.
- [27] Min XL, Yu YQ, Hu Z, et al. DNA demethylation mediated endogenous retroviruses transcription promotes aberrant T cell differentiation in systemic lupus erythematosus via RIG-I pathway. EBioMedicine, 2025,120:105934.
- [28] 康随芳,王迎雪,张琪晨,等.系统性红斑狼疮患者睑板腺形态和功能的异常及其对泪膜的影响.山东大学学报(医学版),2024,62(6):65-70.
- [29] Resch MD, Marsovszky L, Németh J, et al. Dry eye and corneal Langerhans cells in systemic lupus erythematosus. J Ophthalmol, 2015,2015:543835.
- [30] Bergkamp SC, Wahadat MJ, Salah A, et al. Dysregulated endothelial cell markers in systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. J Inflamm (Lond), 2023,20(1):18.
- [31] 何浩华,荣晓凤.类风湿性关节炎生物制剂治疗的研究进展.现代医药卫生,2024,40(19):3370-3374.
- [32] Abd-Allah NM, Hassan AA, Omar G, et al. Dry eye in rheumatoid arthritis: relation to disease activity. Immunol Med, 2020,43(2):92-97.
- [33] Lai SC, Wang CW, Wu YM, et al. Rheumatoid arthritis associated with dry eye disease and corneal surface damage: a nationwide matched cohort study. Int J Environ Res Public Health, 2023,20(2):1584.
- [34] Ghauri MI, Khawaja RA, Fatima SK, et al. Dry eye disease and high disease activity score (DAS-28) in rheumatoid arthritis: an underrated combination. J Pak Med Assoc, 2023,73(2):275-279.
- [35] Conforti A, di Cola I, Pavlych V, et al. Beyond the joints, the extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. Autoimmun Rev, 2021,20(2):102735.
- [36] Sonkodi B, Csorba A, Marsovszky L, et al. Evidence of disruption in neural regeneration in dry eye secondary to rheumatoid arthritis. Int J

- Mol Sci, 2023,24(8):7514.
- [37] Huang LJ, Cheng PL, Niu ZL, et al. Correlation of serum Helios, CD226, TIGIT, and Foxp3 with tear film osmotic pressure and dry eye disease in patients with rheumatoid arthritis. Expert Rev Clin Immunol, 2025,21(6):815–823.
- [38] 李晓玲, 武艳梅. 类风湿关节炎合并干眼病患者血清中差异蛋白的分析. 中国老年学杂志, 2020,40(14):3032–3036.
- [39] 黄晓燕, 瞿循雄, 吴海娜, 等. 糖尿病患者血糖波动及并发症发生的风险预测模型. 川北医学院学报, 2025,40(1):68–72.
- [40] 段凤梅, 马迪, 钱锐, 等. 2 型糖尿病合并干眼症的中西医研究进展. 云南中医中药杂志, 2025,46(2):95–99.
- [41] 陈平平. 2 型糖尿病患者并发干眼症的影响因素分析. 医药前沿, 2025,15(7):44–46.
- [42] 何璐平, 万咪咪, 傅张倚天, 等. 二冬消渴方通过 PPAR γ /mTOR 信号通路调控 2 型糖尿病干眼大鼠泪腺自噬的机制研究. 眼科新进展, 2025,45(2):96–101.
- [43] Yang Q, Liu LH, Li J, et al. Evaluation of meibomian gland dysfunction in type 2 diabetes with dry eye disease: a non-randomized controlled trial. BMC Ophthalmol, 2023,23(1):44.
- [44] Ding J, Liu Y, Sullivan DA. Effects of insulin and high glucose on human meibomian gland epithelial cells. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2015,56(13):7814–7820.
- [45] Zhou QJ, Yang LL, Wang Q, et al. Mechanistic investigations of diabetic ocular surface diseases. Front Endocrinol, 2022,13:1079541.
- [46] Ferdousi M, Kalteniece A, Petropoulos I, et al. Diabetic neuropathy is characterized by progressive corneal nerve fiber loss in the central and inferior whorl regions. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2020,61(3):48.
- [47] Pouw AE, Greiner MA, Coussa RG, et al. Cell–matrix interactions in the eye: from Cornea to choroid. Cells, 2021,10(3):687.
- [48] 程翔, 苏冠华. 2024 血脂异常药物治疗新进展. 临床心血管病杂志, 2025,41(2):89–93.
- [49] 叶芬, 程友, 缪依诺, 等. 妊娠期高脂血症患者睑板腺形态与功能改变及其对泪膜的影响. 临床眼科杂志, 2024,32(2):142–145.
- [50] Wang TH, Tsai YJ, Wang YH, et al. Relationship between dry eye disease and dyslipidemia: a systematic review. J Clin Med, 2023,12(20):6631.
- [51] Akouwah PK, Owusu E, Senanu EN, et al. Association between dyslipidemia and meibomian gland dysfunction: a systematic review and meta-analysis. Optom Vis Sci, 2023,100(3):211–217.
- [52] Osae EA, Bullock T, Chintapalati M, et al. Obese mice with dyslipidemia exhibit meibomian gland hypertrophy and alterations in meibum composition and aqueous tear production. Int J Mol Sci, 2020,21(22):8772.
- [53] Wu Y, Wu JL, Bu JH, et al. High-fat diet induces dry eye-like ocular surface damages in murine. Ocul Surf, 2020,18(2):267–276.
- [54] O'Hagan R, Berg AR, Hong CG, et al. Systemic consequences of abnormal cholesterol handling: Interdependent pathways of inflammation and dyslipidemia. Front Immunol, 2022,13:972140.
- [55] Chan HN, Zhang XJ, Ling XT, et al. Vitamin D and ocular diseases: a systematic review. Int J Mol Sci, 2022,23(8):4226.
- [56] Chen ZY, Zhang CX, Jiang JX, et al. The efficacy of vitamin D supplementation in dry eye disease: a systematic review and meta-analysis. Cont Lens Anterior Eye, 2024,47(5):102169.
- [57] Hwang JS, Lee YP, Shin YJ. Vitamin D enhances the efficacy of topical artificial tears in patients with dry eye disease. Cornea, 2019,38(3):304–310.
- [58] Lu XW, Chen Z, Vick S, et al. Vitamin D receptor and metabolite effects on corneal epithelial cell gap junction proteins. Exp Eye Res, 2019,187:107776.
- [59] Lu XW, Chen Z, Mylarapu N, et al. Effects of 1, 25 and 24, 25 vitamin D on corneal epithelial proliferation, migration and vitamin D metabolizing and catabolizing enzymes. Sci Rep, 2017,7(1):16951.
- [60] Aksoy Aydemir G, Ilhan C, Pehlivanoglu B, et al. Conjunctival histopathological changes in children with vitamin D deficiency. Eye Contact Lens, 2022,48(7):289–294.
- [61] Sridhar U, Tripathy K. Commentary: Dry eye syndrome and vitamin D deficiency. Indian J Ophthalmol, 2020,68(6):1026–1027.
- [62] 秦力维, 刘洋, 王凤翔. 维生素 D 与眼科疾病相关性研究进展. 武警医学, 2025,36(1):82–86.
- [63] Rolando M, Barabino S. Dry eye disease: what is the role of vitamin D? Int J Mol Sci, 2023,24(2):1458.
- [64] 聂俊俊, 郝少峰, 王青, 等. 中西医治疗围绝经期干眼研究进展. 长治医学院学报, 2024,38(1):69–72.
- [65] 李俏莹, 陈国孝, 刘艳莉. 性激素与围绝经期干眼. 浙江中西医结合杂志, 2019,29(11):958–960.
- [66] Liu C, Liang K, Jiang ZX, et al. Sex hormone therapy's effect on dry eye syndrome in postmenopausal women: a meta-analysis of randomized controlled trials. Medicine, 2018,97(40):e12572.
- [67] 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.
- [68] Hat K, Planinić A, Ježek D, et al. Expression of androgen and estrogen receptors in the human lacrimal gland. Int J Mol Sci, 2023,24(6):5609.
- [69] 彭俊, 欧阳云, 谭涵宇, 等. 密蒙花滴眼液对去势雄兔干眼症泪腺细胞炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 的影响. 湖南中医药大学学报, 2017,37(5):469–472.
- [70] Rahimi Darabad R, Suzuki T, Richards SM, et al. Does estrogen deficiency cause lacrimal gland inflammation and aqueous-deficient dry eye in mice? Exp Eye Res, 2014,127:153–160.
- [71] Li T, Tang J, Wang X, et al. Evaluation of the therapeutic effect of estrogen replacement therapy combined with autologous serum therapy in controlling severe dry eye disease in perimenopausal women. Sci Rep, 2025,15(1):26096.
- [72] 王鑫, 马炯叶. 雌激素 孕激素联合玻璃酸钠滴眼液治疗绝经后干眼症患者的疗效及对基质金属蛋白酶和炎症细胞因子水平的影响. 中国妇幼保健, 2021,36(18):4225–4228.
- [73] 闫丽, 刘健, 张秀萍. 围绝经期干眼患者结膜上皮细胞 miR-744-5p 及 PELI3 表达水平与性激素和炎症因子的相关性. 国际眼科杂志, 2025,25(3):465–468.
- [74] 白晶, 王炜, 黄仁棠, 等. 疏肝健脾法治疗活动期甲状腺相关眼病并发干眼症的临床研究. 广州中医药大学学报, 2024,41(4):917–922.
- [75] Rana HS, Akella SS, Clabeaux CE, et al. Ocular surface disease in thyroid eye disease: a narrative review. Ocul Surf, 2022,24:67–73.
- [76] Eckstein AK, Finkenrath A, Heiligenhaus A, et al. Dry eye syndrome in thyroid-associated ophthalmopathy: lacrimal expression of TSH receptor suggests involvement of TSHR-specific autoantibodies. Acta Ophthalmol Scand, 2004,82(3 Pt 1):291–297.
- [77] Acar M, Sabur H, Arslan N. Ocular surface and *in vivo* confocal microscopic findings in patients with active thyroid eye disease treated with glucocorticoids. Eur J Ophthalmol, 2023,33(3):1354–1360.
- [78] Wu LQ, Cheng JW, Cai JP, et al. Observation of corneal Langerhans cells by *in vivo* confocal microscopy in thyroid-associated ophthalmopathy. Curr Eye Res, 2016,41(7):927–932.

- [79] Fang SJ, Zhang S, Huang YZ, et al. Evidence for associations between Th1/Th17 “hybrid” phenotype and altered lipometabolism in very severe Graves orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(6): 1851–1867.
- [80] Wang X, Wu MM, Cao YS, et al. Exploring the role of programmed cell death protein 1 and its ligand 1 in eye diseases. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2019, 56(1): 18–32.
- [81] Long H, Wang X, Chen YJ, et al. Dysregulation of microRNAs in autoimmune diseases: Pathogenesis, biomarkers and potential therapeutic targets. *Cancer Lett*, 2018, 428: 90–103.
- [82] Chang SC, Lin SF, Chen ST, et al. Alterations of gut microbiota in patients with Graves’ disease. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 663131.
- [83] Hagan S. Biomarkers of ocular surface disease using impression cytology. *Biomark Med*, 2017, 11(12): 1135–1147.
- [84] Huang YQ, Wang Y, Wang H, et al. Prevalence of mental disorders in China: a cross – sectional epidemiological study. *Lancet Psychiatry*, 2019, 6(3): 211–224.
- [85] Hallak JA, Tibrewal S, Jain S. Depressive symptoms in patients with dry eye disease: a case – control study using the beck depression inventory. *Cornea*, 2015, 34(12): 1545–1550.
- [86] Makhija K, Karunakaran S. The role of inflammatory cytokines on the aetiopathogenesis of depression. *Aust N Z J Psychiatry*, 2013, 47(9): 828–839.
- [87] 陈宝仪, 郑振优. 抑郁症相关干眼症的研究进展. 中国医药导报, 2024, 21(30): 74–78.
- [88] 何晴. 干眼患者的危险因素分析以及干眼和焦虑抑郁的相关性研究. 天津医科大学, 2022.
- [89] Mrugacz M, Ostrowska L, Bryl A, et al. Pro – inflammatory cytokines associated with clinical severity of dry eye disease of patients with depression. *Adv Med Sci*, 2017, 62(2): 338–344.
- [90] Rakofsky JJ, Rakofsky SI, Dunlop BW. Dry those crying eyes: the role of depression and antidepressants in dry eye disease. *J Clin Psychopharmacol*, 2021, 41(3): 295–303.
- [91] 吕子微, 梁建庆, 王行玲, 等. 中药复方治疗帕金森病实验研究进展. 中国中医药信息杂志, 2025, 32(4): 193–197.
- [92] Nagino K, Sung J, Oyama G, et al. Prevalence and characteristics of dry eye disease in Parkinson’s disease: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 18348.
- [93] van Deursen DN, van den Heuvel OA, Booij J, et al. Autonomic failure in Parkinson’s disease is associated with striatal dopamine deficiencies. *J Neurol*, 2020, 267(7): 1922–1930.
- [94] Khan MA, Quadri SA, Tohid H. A comprehensive overview of the neuropsychiatry of Parkinson’s disease: a review. *Bull Menninger Clin*, 2017, 81(1): 53–105.
- [95] Ungureanu L, Chaudhuri KR, Diaconu S, et al. Dry eye in Parkinson’s disease: a narrative review. *Front Neurol*, 2023, 14: 1236366.
- [96] Dandekar P, Singh S. Total meibomian gland loss in Parkinson’s disease. *Orbit*, 2025, 44(5): 625–627.