

干眼与抑郁共病机制的研究进展

张芸帆^{1,2}, 王康^{1,2}, 李静¹

引用:张芸帆,王康,李静. 干眼与抑郁共病机制的研究进展. 国际眼科杂志, 2026,26(4):629-635.

基金项目:中国中医科学院眼科医院中央高水平医院资助项目 (No.GSP2-12)

作者单位:¹(100040)中国北京市,中国中医科学院眼科医院;
²(100700)中国北京市,中国中医科学院研究生院

作者简介:张芸帆,在读硕士研究生,研究方向:眼部疾病的中西医结合研究。

通讯作者:李静,硕士,硕士研究生导师,主任护师,副院长,研究方向:中医眼科学. lijing9969@163.com

收稿日期:2025-09-01 修回日期:2026-02-24

摘要

干眼与抑郁作为临床常见的慢性疾病,虽在解剖定位和临床表现上看似独立,但其流行病学特征、病理机制及临床转归存在显著交互关联。近年来二者共病现象呈显著上升趋势,但对二者共病机制研究较少。文章系统整理了干眼与抑郁共病的潜在机制,揭示了促炎因子、神经调节、线粒体功能障碍、肠道微生态失衡等分子机制在其中的关键作用,以及睡眠障碍及抗抑郁药物的加剧作用。通过分析现有研究的局限,提供未来研究方向,以期对抑郁与干眼共病的理论研究和临床实践提供新思路。

关键词:干眼;抑郁;共病机制

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2026.4.13

Research progress on the comorbidity mechanism of dry eye and depression

Zhang Yunfan^{1,2}, Wang Kang^{1,2}, Li Jing¹

Foundation item: Central High-level Hospital Funding Project of Eye Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences (No. GSP2-12)

¹Eye Hospital China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100040, China; ²Graduate School of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

Correspondence to: Li Jing. Eye Hospital China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100040, China. Lijing9969@163.com

Received:2025-09-01 Accepted:2026-02-24

Abstract

• Dry eye disease (DED) and depression (DEP), though anatomically and clinically distinct, show significant epidemiological, pathophysiological, and prognostic

interplay. Their co-occurrence has risen sharply in recent years, yet the mechanisms driving this comorbidity remain under-investigated. This review systematically synthesizes current evidence, highlighting that pro-inflammatory cytokines, neuro-regulatory imbalance, mitochondrial dysfunction, and gut-microbiota dysbiosis constitute a shared molecular network, while sleep deprivation and antidepressant use further amplify the vicious cycle. By identifying limitations in existing studies, this review proposes future research directions to offer new theoretical and clinical insights for managing DED-DEP comorbidity.

• **KEYWORDS:** dry eye; depression; comorbidity mechanism

Citation: Zhang YF, Wang K, Li J. Research progress on the comorbidity mechanism of dry eye and depression. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2026,26(4):629-635.

0 引言

干眼(dry eye disease, DED)是一种由多因素介导的慢性眼表疾病,其核心病理特征是泪膜稳态失衡和眼表损伤,主要表现为异物感、灼痛感等眼部刺激症状及视觉质量的下降^[1]。抑郁症(depression, DEP)又称抑郁性障碍,是一类以持续心境低落、兴趣减退及躯体化症状为特征的精神障碍,常伴焦虑、睡眠障碍与认知功能受损^[2]。表面看来二者解剖定位不同,临床表现亦具有独立性,但越来越多的研究提示二者在流行病学层面存在双向关联,并可能通过炎症反应、神经内分泌等通路相互影响^[3]。在临床上,共病患者往往同时存在明显眼部不适、疼痛敏化、睡眠质量下降与情绪低落,显著降低共病患者的生活质量并增加治疗复杂性。近年来,DED与DEP的共病现象呈现显著上升趋势^[4],该共病现象日益受到学界关注。然而DED与DEP共病是否存在特定的分子生物学网络、哪些环节可作为可干预的关键节点,仍缺乏系统证据。基于此,本文拟围绕DED与DEP的潜在共病机制进行综述,以期为该领域的理论研究和临床实践提供新的思路。

1 流行病学特征

流行病学研究显示,DED与DEP之间存在显著的正相关及双向因果关联^[4]:(1)DED患者发生DEP的风险约为普通人群的1.83倍,且风险随DED症状严重度的增加而上升,轻度为1.62倍,重度可达3.29倍;(2)DEP患者发生DED的风险亦高,较常人高出134%^[4-6]。需要强调的是,DED与DEP的双向关联具有概率性与人群异质性特征,尽管总体风险显著升高,但并非所有DED患者均会发展为DEP,亦非所有DEP患者均合并有眼部干涩、疼

痛等 DED 症状^[7]。其差异可能与炎症表型、疼痛敏化程度、睡眠与用药、环境暴露及社会心理因素等的共同作用相关。从机制推断,二者共病更可能是多通路叠加后的共同易感状态,而非单一因子决定;不仅加重患者负担,也为临床诊疗增加了复杂性。

2 分子机制网络

2.1 肿瘤坏死因子- α 的双向调控

肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)是由巨噬细胞、单核细胞、T 细胞、NK 细胞等免疫细胞及部分非免疫细胞产生的多效性细胞因子,在免疫调节、炎症反应、细胞凋亡及组织重塑等多种生物学过程中发挥核心作用,并与多种慢性炎症性疾病密切相关^[8]。在 DED 发病机制以及 DED-DEP 共病关联的研究中发现,TNF- α 既是眼表炎症的关键介质,同时也是抑郁、焦虑情绪发生的危险因素。在 DED 病程中,泪液 TNF- α 浓度较健康对照升高 2-3 倍^[9-10],其病理效应通过两条路径实现。从局部机制分析,TNF- α 通过激活三叉神经节神经元内 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 MAPK) 信号通路,增强神经元兴奋性并上调瞬目反射阈值,导致眼表保护性瞬目反射减弱,泪膜稳定性下降^[11]。同时,TNF- α 促进角膜神经末梢释放降钙素基因相关肽 (calcitonin gene-related peptide, CGRP),后者通过激活瞬时受体电位香草酸亚型 1 (TRPV1) 等伤害性感受器,进一步放大神经源性炎症反应,形成恶性循环^[12]。全身层面,TNF- α 通过上调血管内皮细胞黏附分子及基质金属蛋白酶(如 MMP-9)的表达,破坏血-脑屏障(blood-brain barrier, BBB)紧密连接蛋白的结构完整性^[13],促进外周炎症信号(如 IL-1 β 、IL-6)向中枢神经系统的跨屏障传递;而在中枢神经系统内,TNF- α 通过激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (Caspase-3) 依赖的凋亡通路,诱导海马区神经元程序性死亡,同时抑制神经干细胞增殖与分化,最终导致海马体积萎缩及认知功能损害^[14]。

动物实验显示,角膜损伤模型中 TNF- α 水平与角膜疼痛评分呈显著正相关,提示 TNF- α 可能通过加剧神经源性炎症和敏化痛觉传导通路,进一步放大 DED 患者的疼痛感知^[15]。在大鼠慢性 TNF- α 过表达模型(TNF- α -transgenic rat)中,海马 CA3-CA1 区高频刺激诱导的长时程增强(long-term potentiation, LTP)幅度显著增大,提示突触网络处于“高可塑、高兴奋”状态;在缺乏明显神经元丧失的情况下,大鼠已出现认知与运动表型损害,包括 Morris 水迷宫空间参考记忆习得速度减慢以及探针试验显示记忆提取准确率下降^[16]。由此可知,慢性升高的 TNF- α 通过调控突触可塑性及神经网络兴奋性,即可独立诱发学习以及记忆缺陷,而不必依赖显著的神经元丢失。

综合现有研究证据,TNF- α 作为连接外周眼表炎症与中枢情绪调控的潜在共享介质,其通过跨器官通路参与 DED 与 DEP 的病理交互过程具有理论合理性。但需注意的是,尽管基础研究与单病种临床数据提示 TNF- α 在两类疾病中均显著激活,但共病状态下的协同效应及动态变化规律仍不明确,当前临床研究尚未直接验证 DED-DEP

共病人群中 TNF- α 水平的特异性升高特征。但据上述研究数据,可以合理推测在 DED-DEP 共病患者中,泪液中 TNF- α 水平有较大可能上升。因此,未来研究应设计严格的对照实验,纳入 DED 伴抑郁状态组、单纯 DED 组及健康对照组,同步检测外周与中枢 TNF- α 表达水平,结合临床抑郁量表评分及干眼客观指标,明确 TNF- α 在共病状态下的特异性变化规律及其与症状严重程度的关联性。

2.2 神经调节

神经系统中的三叉神经眼支为纯感觉支,支配角膜与结膜感觉。感觉信号经三叉神经节进入脑干,并通过多突触通路转接至上泌涎核,进而触发副交感反射。副交感传出信号经面神经支配泪腺,触发反射性泪液分泌。交感神经则通过交感神经-去甲肾上腺素- α 1a 肾上腺素能受体-线粒体解耦联蛋白 2 (NA-Adra1a-Ucp2) 通路抑制泪液分泌并收缩腺泡血管^[17]。因此,当交感与副交感平衡被打破,或三叉神经感觉异常时,泪液质与量同步下降,成为诱发 DED 的关键神经源性因素^[18]。近年来,关于 NA-Adra1a-Ucp2 通路及 DED 发病机制的研究成为热点,具体机制为交感神经系统驱动的去甲肾上腺素(NA)释放激活腺泡细胞和肌上皮细胞中的 α 1a 肾上腺素受体(Adra1a),以调节线粒体解耦联蛋白 2 (Ucp2) 和泪液分泌。为解析神经支配与来源,Qu 等^[19]采用不同标记方法可视化泪腺交感与副交感神经纤维,并证实交感神经系统在泪腺中存在完整神经支配,在多种 DED 应激下会被激活,通过 NA-Adra1a-Ucp2 通路减少泪液分泌并促使 DED 发生;同时,团队通过多模型验证了 Adra1a 拮抗剂坦索罗辛可显著提高泪液分泌,为 DED 提供了潜在的治疗策略。

DEP 与下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴过度激活密切相关。作为应激源,生活压力暴露显著增加个体抑郁发作的风险^[20]。长期压力或负面情绪会触发下丘脑释放促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin-releasing hormone, CRH),促使垂体分泌促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH),进而刺激肾上腺产生过量皮质醇,导致体内皮质醇水平持续升高^[21],进而激活 HPA 轴,通过促进糖异生提升血糖与心血管反应、抑制过度炎症,帮助机体应对应激;当应激结束,负反馈抑制 CRH/ACTH 释放,激素回归基线^[22]。但在慢性压力下,HPA 轴的正常功能受到干扰,皮质醇分泌异常,在压力早期会损害系统调节压力的能力,长期皮质醇失衡可致海马体萎缩、神经发生减少、应激反应钝化,从而增加情绪与焦虑障碍风险^[23]。此外,在外周炎症的环境中,IL-1 β 、TNF- α 可经迷走神经传入将信号传至孤束核(NTS),在海马 CA1 区诱导促炎因子(以 IL-1 β 为主)表达^[24],并抑制脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)合成,使得其介导的突触可塑性维护与新生效应减弱^[25]。从功能定位来看,海马 CA1 区主要承担情景记忆巩固与空间认知映射的核心加工,其突触可塑性是学习与记忆存储的细胞基础;同时通过海马-前额叶-杏仁核环路,CA1 将空间、时间背景信息与情绪价值整合,参与情绪记忆形成与提取^[26]。因此当突触可

塑性受损后,CA1网络无法准确区分空间位置信号,导致空间记忆巩固与情绪情境整合功能出现障碍,促发抑郁样行为。

有动物实验通过构建慢性不可预测温和应激(chronic unpredictable mild stress, CUMS)诱导的大鼠抑郁模型^[27],发现CUMS建模8wk后,大鼠泪液分泌减少、角膜染色增加,并出现抑郁样行为,实现构建出DED-DEP共病状态。在此状态下,观察泪腺病理可见泪腺肌上皮细胞功能受损。而用交感神经抑制剂6-OHDA(6-Hydroxydopamine, 又称Oxidopamine)干预后,病理损伤得到改善。该研究在一定程度上证实,神经调节异常是DED-DEP共病进程中的重要病理机制之一,并提出血液NE水平或可作为抑郁相关干眼的潜在诊断生物标志物,未来可纳入临床探讨其相关性,并将神经调控纳入DED与DEP管理。然而,由于交感神经与副交感神经关系密切,该研究未明确6-OHDA抑制交感神经后,副交感神经功能减弱是否会逆转现有结果;且未观察到炎症细胞浸润,存在一定局限性。未来研究可进一步聚焦于具体受体与通路机制。尽管当前针对神经失调在DED与DEP发病中的机制作用已积累较多动物研究,为二者共病提供了理论线索,但目前临床纵向数据不足,未来需在此基础上进一步深入阐明其关键路径与因果链条,丰富临床纵向数据。

2.3 线粒体功能障碍 线粒体不仅是细胞能量代谢的核心,还通过调控基因表达、影响突触传递、介导炎症反应等,深度参与机体生理稳态调节。其病理生理过程涉及能量代谢紊乱、氧化应激损伤、炎症反应激活及细胞凋亡调控异常等多个相互关联的环节^[28]。大脑作为人体能量需求最为旺盛的器官,其各项活动高度依赖线粒体生成的腺嘌呤核苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)来驱动,当ATP生成减少,会影响正常的神经信号的传递,这种改变与DEP患者常见的情绪障碍和认知功能下降密切相关^[29]。此外,线粒体动力学失衡(融合/分裂异常)可激活NLRP3炎症小体,诱发神经炎症反应,进而增加抑郁发病风险^[30]。值得关注的是,氧化应激在DED、DEP发病机制中均不容忽视,其以活性氧(reactive oxygen species, ROS)过量为共同信号。在正常生理状态下,泪膜包含抗坏血酸、乳铁蛋白、尿酸、半胱氨酸等抗氧化成分,可抵御自由基对眼表组织的损伤,维持眼表微环境稳定。然而,线粒体功能障碍诱导产生氧化应激,过量的ROS可攻击角膜上皮细胞的脂质、蛋白质和DNA,导致细胞结构和功能完整性受损,进而引发DED相关症状^[31-32],此机制在年龄相关性干眼的病程发展中起到十分重要的作用^[18]。在DEP发病机制研究中,氧化应激并非单纯的伴随现象,而是通过破坏抗氧化防御系统、损伤神经元结构并干扰神经递质代谢,成为其发生与维持的核心上游驱动因素^[33]。此外,ROS还可能通过内质网干扰蛋白质折叠,造成未折叠蛋白堆,进一步扰乱细胞代谢,激活如NF- κ B信号通路等共同炎症机制^[34],最终同步影响DED与DEP的形成。

研究显示^[35],对小鼠施用促进线粒体自噬的小分子线粒体靶向化合物BGP-15,可改善小鼠强迫游泳和糖水

偏好等行为指标,减轻脂多糖(LPS)诱导的抑郁样行为,提示线粒体功能障碍与DED的发生有关。在环境诱导型DED小鼠模型中^[36],ROS在暴露1wk内即升高,随后出现NLRP3炎症小体活化与Caspase1介导IL-1 β 、IL-18成熟释放,并放大炎症级联,促发眼表组织损伤与DED进展。近年来,研究者针对线粒体功能障碍所带来的氧化应激研究出ROS清除活性类眼药水,已在动物实验中验证其有效性,有望成为DED治疗的新药策略^[37]。

综合以上研究,DED与DEP共享线粒体功能障碍这一关键病理通路具有合理性。然而,线粒体功能障碍涉及氧化磷酸化、动力学、自噬、钙稳态等多个环节,现有证据多从不同环节入手,呈碎片化,且以单病种研究为主。当前DED研究鲜少评估情绪量表,DEP试验几乎不检测泪液指标,导致共享机制仍停留在推测层面,其共病特异性通路仍有待系统性研究。未来亟需建立DED-DEP共病标准化队列,统一采集泪液、血液、粪便及神经影像样本,借助同位素示踪、活细胞代谢荧光和线粒体多组学技术,构建“膜电位-ROS-ATP-mtDNA”跨组织动态图谱;并通过干预特定线粒体节点(如PINK1/Parkin、DRP1、OPA1、NLRP3)验证其因果作用,为DED-DEP共病提供可干预的线粒体靶点。

2.4 肠道微生态失衡 肠道菌群(gut microbiota, GM)是寄生于人类及动物肠道内的复杂微生物群落,包含细菌、病毒和真菌等多种微生物,其数量极为庞大^[38]。正常情况下,肠道菌群平衡时,结肠细胞依赖氧化磷酸化供能,维持高耗氧和厌氧菌主导的微环境。若代谢模式改变,细胞氧合水平升高,促进兼性厌氧菌增殖,进而导致菌群失调^[39]。失调的肠道菌群不仅通过产生过量脂多糖激活IL-1 β 、IL-6等炎症通路^[40],还可能通过“肠-眼轴”和“肠-脑轴”双重途径参与到DED与DEP的发病机制。

健康人群眼表微生物群落与肠道菌群存在显著相似性,均以厚壁菌门、放线菌门和变形杆菌门为主要组成^[41]。DED患者眼表微生物的相对丰度发生明显改变,拟杆菌门、假单胞菌属和甲基杆菌等菌群存在异常变化^[42],提示菌群失衡可能是DED发病的重要环节。从分子机制层面探讨,肠道菌群发酵膳食纤维产生的短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)作为重要的生物活性物质,可经肠黏膜吸收入血,经门静脉进入肝脏代谢,随后进入人体循环并随血流到达眼组织,甚至能穿透血眼屏障,在肠道与眼睛之间建立起交叉作用机制影响眼部健康^[43]。特别值得关注的是,当SCFAs增加,尤其是丁酸盐增加时,可特异性结合G蛋白偶联受体,抑制组蛋白去乙酰化酶活性,调控炎症相关通路,活化结肠调节性T细胞,进而控制全身炎症,对泪腺功能起到保护作用^[44]。在DEP的发病进程中,研究发现肠道屏障破坏与LPS/TLR4通路、菌群代谢物失衡、迷走神经信号与HPA轴失调相互放大,多途径诱发神经炎症,引发抑郁样行为^[45]。更深入的研究发现,DEP患者不仅肠道菌群组成异常,SCFAs水平也显著低于健康人群^[46]。SCFAs可通过调节神经可塑性相关蛋白表达,影响神经元连接和信号传递,进而调控情绪

和认知功能^[47];而乳酸、胆汁酸等代谢产物则可能通过 G 蛋白偶联受体等途径直接调控神经信号传递与突触可塑,影响情绪行为^[48]。

动物实验揭示了乳铁蛋白(lactoferrin, LF)通过促进肠道菌群对膳食纤维的发酵能力,使得肠道内 SCFAs 总产量升高,从而改善小鼠 DED 相关指标^[49]。当前,基于肠道菌群与 DED 的机制研究,以及临床观察提示 DED 患者常伴肠道菌群失衡的现状^[50],研究者提出通过粪菌移植(FMT)重塑肠道微生态以缓解干眼症状的假说,并开展了小样本探索。现有研究采用经直肠途径给予健康供体微生物,观察到受者肠道菌群出现向供体方向的组成偏移及部分有益菌相对丰度回升;然而,至 3 mo 时多数受试者的菌群特征回归基线,且仅有约 50% 报告主观 DED 症状减轻,眼部炎症标志物未见显著下降^[51]。综上,当前证据主要支持 FMT 在 DED 人群中的安全性,尚不足以证实其可改善泪膜稳定性及眼部炎症。未来需在大样本、随机对照框架下,优化供体筛选、给药途径与疗程,并纳入客观指标以系统评估疗效与机制。在 DEP 研究中,动物模型显示慢性应激诱导的肠道菌群结构改变与 DEP 症状密切相关^[52-53],将抑郁患者的粪便菌群移植至无菌小鼠后,受体小鼠出现类似抑郁的行为表现,包括社交退缩、糖水偏好下降、强迫游泳不动时间延长,并伴随脑内炎症因子升高,提示特定菌群构成可直接驱动 DEP。此外,动物模型证实将健康供体的肠道菌群移植至 DEP 患鼠体内,可能重建菌群平衡,改善神经炎症状态,实现抗抑郁效果,但还未有临床研究数据支持^[54];除粪便菌群移植外,部分研究发现,长期补充特定益生菌组合(如婴儿双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、粪肠球菌、布拉氏酵母菌)或益生元后,患者抑郁评分显著降低,且肠道菌群结构向健康状态趋近^[55]。

根据当前证据整体来看,关于肠道微生态失衡引发 DEP 发病的证据已较为系统;DED 方向以综述与动物研究为主,人群研究提示 DED 患者存在眼表微生物的相对丰度发生明显改变,但异质性较大,因果性证据仍有限,且现有证据多基于肠道菌群与全身炎症、免疫状态等间接关联^[56],直接针对肠道菌群与 DED 病理机制的研究仍不足。未来可利用动物模型验证关键菌群或进一步验证代谢物对 DED 病理的直接调控作用。此外,通过靶向肠道菌群或其代谢物干预 DED-DEP 共病也是极具前景的治疗策略。

3 其他加剧因素

3.1 睡眠障碍 目前的研究证据表明,DED、DEP 和睡眠障碍三者之间存在复杂的交互作用网络。从临床观察角度看,Pu 等^[57]通过匹兹堡睡眠质量指数评估发现,DED 患者普遍存在睡眠时间缩短和睡眠质量下降的问题。睡眠剥夺小鼠模型显示,随着睡眠剥夺时长的增加,泪腺出现肥大改变,脂质代谢产物、分泌蛋白及游离氨基酸谱均呈现显著异常^[58]。基于此,该研究明确指出,睡眠剥夺可对泪液系统功能造成损害,进而诱发 DED。此外,现有研究已确认睡眠质量与 DED 症状及抑郁评分之间存在双向关联^[59]。这种复杂的相互关系提示,DED 症状可能通过

眼部不适和视觉功能下降引发抑郁情绪和睡眠障碍;反之,睡眠障碍不仅可能通过神经内分泌途径加重 DED 症状,还可能通过免疫调节机制促进 DEP 的发生。基于这一认识,临床管理中识别并干预睡眠障碍对控制 DED 与 DEP 共病具有重要意义,优化睡眠质量或可同时改善 DED 症状和抑郁状态,形成良性循环。

3.2 抗抑郁药 尽管机制研究表明 DED 与 DEP 存在双向关联,理论上抑郁症状的减轻也应缓解 DED 症状。然而,现有研究显示,DEP 和抗抑郁药的使用均与 DED 的发生独立相关^[60],DED 症状是 DEP 患者的常见症状,尤其出现在服用抗抑郁药物时间较长的患者中,被认为是 DED 的潜在原因^[61],这一现象可能源于抗抑郁药的药理作用直接或间接干扰了泪膜稳态与眼表微环境。抗抑郁药种类中,三环类抗抑郁药(tricyclic antidepressants, TCAs)和选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)均被证实会导致泪液分泌减少^[62],这一现象提示抗抑郁治疗可能通过药物机制直接影响眼表功能。在目前的精神疾病治疗领域中,SSRIs 凭借其良好的安全性和耐受性,成为临床上最常用的抗抑郁药物之一。其作用机制主要是通过对神经元突触前膜 5-HT 再摄取的选择性抑制,使突触间隙中 5-HT 的浓度显著提升,进而调节神经递质传递,改善 DEP 症状^[63]。大量研究聚焦于 SSRIs 对眼表的影响,这可能与 5-HT 在泪液分泌调节、眼表神经功能及炎症反应中的多重作用相关,其研究数量在各类抗抑郁药与 DED 关系的研究中占比最高,为揭示抗抑郁与眼表健康的相互作用提供了重要依据。有学者通过建立 DEP 合并 DED 患者临床对照研究队列、以及构建 CUMS 诱导的大鼠抑郁模型,证实 SSRIs 可能通过激活 NF- κ B 信号通路,诱导角膜上皮细胞发生炎症反应与凋亡,从而加重 DED 症状^[64]。这一发现提示在抗抑郁治疗过程中,特别是长期使用 SSRIs 的患者中,应密切监测眼表健康状态,必要时采取预防性干预措施,以平衡精神症状控制与眼部不良反应之间的关系。与此同时,有少量研究显示不同抗抑郁药对眼表的影响不同,5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂(serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, SNRIs)可能因其避免了较强效抗胆碱能副作用、同时提升 5-HT 和 NE 的浓度的作用,被证实对眼表的损伤小于 TCAs、SSRIs,但三者相较于对照均更易出现 DED 主观症状或客观体征异常^[65-66]。提示临床对于存在 DED 或高风险的患者,可优先考虑 SNRIs 作为相对更稳妥的选择。

目前尚无特异性靶向药物在治疗 DEP 的同时,完全避免可能存在的泪膜稳态与眼表微环境干扰。现有抗抑郁药的核心作用靶点与泪液分泌存在冲突,未来开发同时调节 5-HT、NE、DA 神经递质且避免抗胆碱能副作用的新型抗抑郁药成为治疗 DED-DEP 共病的方向。当前针对抗抑郁药物伏硫西汀(Vortioxetine)的药理学研究表明,其不仅调节 5-HT,还通过多受体机制增强 NE 和 DA 功能;且其无胆碱能 M3 受体亲和力,避免了强效抗胆碱能作用^[67]。但目前尚无其与常见抗抑郁药物 TCAs、SSRIs、

SNRIs 在 DEP 患者中引发 DED 症状的对照研究,未来可针对该药物进行更深入的研究,或有望成为 DED-DEP 共病患者的更优选择。

4 小结

DED 与 DEP 作为两种高发的慢性疾病,虽在解剖学和临床症状上表现各异,但二者在流行病学、病理机制及临床转归方面存在显著交互关联,共病现象近年来呈显著上升趋势,已成为临床实践中不可忽视的重要问题。本文围绕 DED 与 DEP 共病的潜在机制展开讨论,重点探讨了促炎因子、神经调节、线粒体功能障碍、肠道微生态失衡等分子机制,同时分析了睡眠障碍及抗抑郁药物使用对共病的加剧作用,旨在为该领域的理论研究和临床实践提供新思路。

从流行病学特征来看,DED 与 DEP 之间存在显著的正相关及双向因果关联,同时存在概率性与人群异质性,即并非所有 DED 患者都会发展为 DEP,也并非所有 DEP 患者都伴有 DED 症状,提示二者共病更可能是多通路叠加后的共同易感状态,而非单一因子决定。

在分子机制层面,促炎因子、神经调节、线粒体功能障碍及肠道微生态失衡构成了 DED 与 DEP 共病的关键网络。TNF- α 作为连接外周眼表炎症与中枢情绪调控的潜在共享介质,既可通过激活 p38 MAPK 信号通路,增强神经元兴奋性并上调瞬目反射阈值,导致眼表保护性瞬目反射减弱、泪膜稳定性下降;又可通过上调血管内皮细胞黏附分子及基质金属蛋白酶表达,破坏血脑屏障紧密连接蛋白的结构完整性,促进外周炎症信号向中枢神经系统的跨屏障传递,进而诱导海马区神经元程序性死亡,导致认知功能损害。神经调节方面,现有动物实验已证实神经调节异常是 DED-DEP 共病进程中的重要病理机制之一,血液 NE 水平或可作为抑郁相关 DED 的潜在诊断生物标志物。不过,由于交感神经与副交感神经关系密切,现有研究未明确抑制交感神经后副交感神经功能减弱是否会逆转 DED-DEP 的共病结局,存在一定的局限性。线粒体功能障碍主要通过氧化应激深度参与 DED-DEP 的发病。氧化应激产生的 ROS 可攻击角膜上皮细胞及神经元结构,导致眼表组织损伤和神经功能异常。此外,线粒体动力学失衡还可通过激活 NLRP3 炎症小体等途径触发神经炎症反应,增加 DEP 易感性。肠道微生态失衡方面,失调的肠道菌群不仅通过产生过量脂多糖激活炎症通路,还可能通过“肠-眼轴”和“肠-脑轴”双重途径参与 DED-DEP 的发病机制,但相关研究多基于动物实验,人群研究证据有限。

此外,睡眠障碍和抗抑郁药物使用也是加剧 DED-DEP 共病的重要因素。睡眠剥夺可对泪液系统功能造成损害,诱发 DED;而 DED 症状与抑郁评分之间存在双向关联。睡眠障碍不仅可能通过神经内分泌途径加重 DED 症状,还可能通过免疫调节机制促进抑郁症的发生。抗抑郁药物种类中,TCAs、SSRIs、SNRIs 均会导致更易出现 DED 主观症状或客观体征异常。但 SNRIs 对眼表的损伤小于 TCAs、SSRIs。目前尚无特异性靶向药物在治疗 DEP 的同时完全避免对泪膜稳态与眼表微环境的干扰,未来开发新

型抗抑郁药成为治疗 DED-DEP 共病的方向。

当前研究虽在 DED-DEP 共病机制方面取得了一定进展,但仍存在诸多争议和尚待解决的问题。例如,尽管基础研究与单病种临床数据提示 TNF- α 在两类疾病中均显著激活,但共病状态下的协同效应及动态变化规律仍不明确,临床研究尚未直接验证 DED-DEP 共病人群中 TNF- α 水平的特异性升高特征;神经调节机制的研究多基于动物实验,临床纵向数据不足,关键路径与因果链条尚未完全阐明;线粒体功能障碍涉及多个环节,但现有证据多呈碎片化,共享机制仍停留在推测层面,共病特异性通路有待系统性研究;肠道微生态失衡在 DED 方向的人群研究异质性较大、因果性证据有限,直接针对肠道菌群与 DED 病理机制的研究不足。这些研究结果对当前临床治疗具有重要影响。在临床实践中,医生应关注 DED 与 DEP 共病的可能性,对于存在 DED 症状或高风险的患者,可优先考虑 SNRIs 作为相对更稳妥的抗抑郁药物选择,同时密切监测患者的眼表健康状态。对于伴有睡眠障碍的共病患者,优化睡眠质量或可同时改善 DED 症状和抑郁状态。

未来研究需突破现有局限,筛选、构建双病模型,明确共病状态下的特异性分子标志物与病理关键节点。可建立 DED-DEP 共病标准化队列,统一采集泪液、血液、粪便及神经影像样本;探索共病可干预的线粒体靶点。同时,验证关键菌群及其代谢物对共病的直接调控作用,探索靶向肠道菌群或其代谢物的治疗策略。此外,深入研究抗抑郁药物、睡眠干预等在共病进程中的作用机制,评估其临床疗效。总的来说,未来对于 DED 与 DEP 共病现象的研究需更加精准化,推动二者共病在基础研究方面的突破以及临床治疗方案的优化。

利益冲突声明: 本文不存在利益冲突。

作者贡献声明: 张芸帆论文选题与修改,初稿撰写;王康文献检索;李静选题指导,论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的版本。

参考文献

- [1] 沈念,彭稚薇,李舒凝,等.干眼发病机制和治疗进展.系统医学,2021,6(23):187-190.
- [2] Beurel E, Toups M, Nemeroff CB. The bidirectional relationship of depression and inflammation; double trouble. *Neuron*, 2020, 107(2): 234-256.
- [3] Bitar MS, Olson DJ, Li MB, et al. The correlation between dry eyes, anxiety and depression: the sicca, anxiety and depression study. *Cornea*, 2019, 38(6): 684-689.
- [4] Chang KJ, Wu HY, Chiang PH, et al. Decoding and reconstructing disease relations between dry eye and depression: a multimodal investigation comprising meta-analysis, genetic pathways and Mendelian randomization. *J Adv Res*, 2025, 69: 197-213.
- [5] Inomata T, Iwagami M, Nakamura M, et al. Association between dry eye and depressive symptoms: Large-scale crowdsourced research using the Dry Eye Rhythmi Phone application. *Ocul Surf*, 2020, 18(2): 312-319.
- [6] Basiliou A, Xu CY, Malvankar-Mehta MS. Dry eye disease and

psychiatric disorders: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Ophthalmol*, 2022,32(4):1872-1889.

[7] Tsai CY, Jiesisibieke ZL, Tung TH. Association between dry eye disease and depression: an umbrella review. *Front Public Health*, 2022, 10:910608.

[8] 马玉, 李研, 骆亚莉, 等. 肿瘤坏死因子- α 在慢性炎症与肿瘤发生中的作用. *中国临床药理学杂志*, 2022,38(12):1419-1423.

[9] Chen YJ, Zhuang XY, Wang L, et al. The role of IL-6, IL-10, and TNF- α in ocular GVHD following allogeneic transplantation. *Ocul Immunol Inflamm*, 2024,32(8):1788-1795.

[10] Chen YN, Mallek K, Asbell PA, et al. A latent profile analysis of tear cytokines and their association with severity of dry eye disease in the Dry Eye Assessment and Management (DREAM) study. *Sci Rep*, 2024, 14(1):526.

[11] Lu ZY, Fan J, Yu LH, et al. The up-regulation of TNF- α maintains trigeminal neuralgia by modulating MAPKs phosphorylation and BKCa channels in trigeminal nucleus caudalis. *Front Cell Neurosci*, 2021,15:764141.

[12] Hong XP, Ding FD, Xiong J, et al. Calcitonin gene-related peptide and persistent corneal pain: a trigeminal nerve sensitization perspective. *Brain - X*, 2023,1(4):e48.

[13] Galea I. The blood-brain barrier in systemic infection and inflammation. *Cell Mol Immunol*, 2021,18(11):2489-2501.

[14] Shao XF, Yang XP, Shen J, et al. TNF- α -induced p53 activation induces apoptosis in neurological injury. *J Cellular Molecular Medi*, 2020,24(12):6796-6803.

[15] Bai X, Wang B, Cui YD, et al. Hecpeidin deficiency impairs hippocampal neurogenesis and mediates brain atrophy and memory decline in mice. *J Neuroinflammation*, 2024,21(1):15.

[16] Pettigrew LC, Kryscio RJ, Norris CM. The TNF α -transgenic rat: hippocampal synaptic integrity, cognition, function, and post-ischemic cell loss. *PLoS One*, 2016,11(5):e0154721.

[17] Dartt DA. Neural regulation of lacrimal gland secretory processes: relevance in dry eye diseases. *Prog Retin Eye Res*, 2009, 28(3):155-177.

[18] 张晓芸, 杨利敏, 曲鹏, 等. 干眼症与抑郁症关系的研究进展. *解剖科学进展*, 2025,31(2):288-290,296.

[19] Qu ML, Wang Q, Bai XF, et al. A gatekeeper sympathetic control of lacrimal tear secretion and dry eye onset through the NA-Adra1a-Ucp2 pathway. *Nat Commun*, 2025,16(1):5215.

[20] Wong SMY, Chen EYH, Suen YN, et al. Determinants of enduring major depressive episodes in the youth population of Hong Kong: The roles of comorbid psychopathology and stressful life events. *Psychol Med*, 2025,55:e352.

[21] Mikulska J, Juszczak G, Gawrońska-Grzywacz M, et al. HPA axis in the pathomechanism of depression and schizophrenia: new therapeutic strategies based on its participation. *Brain Sci*, 2021,11(10):1298.

[22] Bose MM, Govindula A, Nampoothiri M, et al. The HPA axis and kynurenine pathway: exploring the role of stress and neuroinflammation in treatment-resistant depression. *Pharmacol Rep*, 2025 [Online ahead of print].

[23] Xu JY, Wang BJ, Ao HQ. Corticosterone effects induced by stress and immunity and inflammation: mechanisms of communication. *Front Endocrinol*, 2025,16:1448750.

[24] 陈贵兵, 刘书畅, 付伟, 等. 迷走神经调控脓毒症炎症反应的研究进展. *中华危重病急救医学*, 2024,36(2):216-220.

[25] Namgung U, Kim KJ, Jo BG, et al. Vagus nerve stimulation modulates hippocampal inflammation caused by continuous stress in rats. *J Neuroinflammation*, 2022,19(1):33.

[26] Barrantes FJ. Cognitive synaptopathy: synaptic and dendritic spine dysfunction in age-related cognitive disorders. *Front Aging Neurosci*, 2024,16:1476909.

[27] Wang D, Ma YN, Zhang MY, et al. Investigating the role of autonomic dysfunction in the pathogenesis of depression-related dry eye. *Trans Vis Sci Tech*, 2025,14(7):4.

[28] Harrington JS, Ryter SW, Plataki M, et al. Mitochondria in health, disease, and aging. *Physiol Rev*, 2023,103(4):2349-2422.

[29] Chen W, Zhao HK, Li YS. Mitochondrial dynamics in health and disease: mechanisms and potential targets. *Signal Transduct Target Ther*, 2023,8:333.

[30] Chen HY, Lu M, Lyu Q, et al. Mitochondrial dynamics dysfunction: Unraveling the hidden link to depression. *Biomedicine Pharmacother*, 2024,175:116656.

[31] Kojima T, Wakamatsu TH, Dogru M, et al. Age-related dysfunction of the lacrimal gland and oxidative stress: evidence from the Cu, Zn-superoxide dismutase-1 (Sod1) knockout mice. *Am J Pathol*, 2012,180(5):1879-1896.

[32] Peng FL, Jiang D, Xu W, et al. AMPK/MFF activation: role in mitochondrial fission and mitophagy in dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2022,63(12):18.

[33] Bhatt S, Nagappa AN, Patil CR. Role of oxidative stress in depression. *Drug Discov Today*, 2020,25(7):1270-1276.

[34] Tang WSW, Lau NXM, Krishnan MN, et al. Depression and eye disease - a narrative review of common underlying pathophysiological mechanisms and their potential applications. *J Clin Med*, 2024, 13(11):3081.

[35] Liu Q, Zhao JN, Fang ZT, et al. BGP-15 alleviates LPS-induced depression-like behavior by promoting mitophagy. *Brain Behav Immun*, 2024,119:648-664.

[36] Zheng QX, Ren YP, Reinach PS, et al. Reactive oxygen species activated NLRP3 inflammasomes prime environment-induced murine dry eye. *Exp Eye Res*, 2014,125:1-8.

[37] Zhang W, Zhao MY, Chu DD, et al. Dual-ROS-scavenging and dual-lingering nanozyme-based eye drops alleviate dry eye disease. *J Nanobiotechnol*, 2024,22(1):229.

[38] Moon J, Yoon CH, Choi SH, et al. Can gut microbiota affect dry eye syndrome? *Int J Mol Sci*, 2020,21(22):8443.

[39] Litvak Y, Byndloss MX, Bäumlér AJ. Colonocyte metabolism shapes the gut microbiota. *Science*, 2018,362(6418):eaat9076.

[40] Thornton T, Mills D, Bliss E. The impact of lipopolysaccharide on cerebrovascular function and cognition resulting from obesity-induced gut dysbiosis. *Life Sci*, 2024,336:122337.

[41] Kang YT, Lin SD, Ma XL, et al. Strain heterogeneity, cooccurrence network, taxonomic composition and functional profile of the healthy ocular surface microbiome. *Eye Vis (Lond)*, 2021,8(1):6.

[42] Song JP, Dong H, Wang TT, et al. What is the impact of microbiota on dry eye: a literature review of the gut-eye axis. *BMC Ophthalmol*, 2024,24(1):262.

[43] Qi D, Zou S, Lu DL, et al. Long-term high fructose intake promotes lacrimal gland dysfunction by inducing gut dysbiosis in mice. *Exp Eye Res*, 2023,234:109573.

[44] Chen N, Wu J, Wang JR, et al. Short chain fatty acids inhibit

endotoxin - induced uveitis and inflammatory responses of retinal astrocytes. *Exp Eye Res*, 2021,206;108520.

[45] Ma XY, Park HS, Shin YJ, et al. The extracellular vesicle of depressive patient-derived *Escherichia fergusonii* induces vagus nerve-mediated neuroinflammation in mice. *J Neuroinflammation*, 2024, 21(1):224.

[46] Li JY, Wan B, Zhou L, et al. Gut microbiota dysbiosis induces neuroinflammation in major depressive disorders: mechanisms targeting the gut-brain axis. *Front Psychiatry*, 2025,16;1629182.

[47] Ortega MA, Alvarez-Mon MA, García-Montero C, et al. Gut microbiota metabolites in major depressive disorder-deep insights into their pathophysiological role and potential translational applications. *Metabolites*, 2022,12(1):50.

[48] Takajo T, Tomita K, Tsuchihashi H, et al. Depression promotes the onset of irritable bowel syndrome through unique dysbiosis in rats. *Gut Liver*, 2019,13(3):325-332.

[49] Connell S, Kawashima M, Nakamura S, et al. Lactoferrin ameliorates dry eye disease potentially through enhancement of short-chain fatty acid production by gut microbiota in mice. *Int J Mol Sci*, 2021,22(22):12384.

[50] Antman G, Ritzer L, Galor A, et al. The relationship between dry eye disease and human microbiota: a review of the science. *Exp Eye Res*, 2024,245;109951.

[51] Watane A, Cavuoto KM, Rojas M, et al. Fecal microbial transplant in individuals with immune-mediated dry eye. *Am J Ophthalmol*, 2022,233;90-100.

[52] Zhang L, Hu LD, Chen MK, et al. Exogenous interleukin-6 facilitated the contraction of the colon in a depression rat model. *Dig Dis Sci*, 2013,58(8):2187-2196.

[53] Jiang WX, Li YF, Yang J, et al. Chronic stress in mice: how gut bacteria influence gene activity in key brain neurons. *Transl Psychiatry*, 2025,15;262.

[54] Liu LX, Wang HY, Chen XY, et al. Gut microbiota and its metabolites in depression: from pathogenesis to treatment. *eBioMedicine*, 2023,90;104527.

[55] Radford-Smith DE, Anthony DC. Prebiotic and probiotic modulation of the microbiota-gut-brain axis in depression. *Nutrients*, 2023,15(8):1880.

[56] 夏婷, 杨蕾蕾, 龚小伟. 睑板腺功能障碍患者眼表菌群特征及其与干眼症的关系. *中国微生态学杂志*, 2025, 37(8): 939-944, 953.

[57] Pu Q, Wu Z, Li AL, et al. Association between poor sleep quality and an increased risk of dry eye disease in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Front Med*, 2022,9;870391.

[58] He Q, Chen Z, Xie CY, et al. The association between dry eye disease with depression, anxiety and sleep disturbance during COVID-19. *Front Psychiatry*, 2021,12;802302.

[59] Li SM, Ning K, Zhou J, et al. Sleep deprivation disrupts the lacrimal system and induces dry eye disease. *Exp Mol Med*, 2018, 50(3):e451.

[60] Dankis M, Aydogdu O, Tobin G, et al. Acute inhibitory effects of antidepressants on lacrimal gland secretion in the anesthetized rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2021,62(7):8.

[61] 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.

[62] 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.

[63] Nguyen TTL, Liu D, Ho MF, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor pharmaco-omics: mechanisms and prediction. *Front Pharmacol*, 2020,11;614048.

[64] Zhang XZ, Yin Y, Yue L, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors aggravate depression-associated dry eye via activating the NF- κ B pathway. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019,60(1):407-419.

[65] Ismayilov AS, Celikel G. Effects of tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors, and selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors on the ocular surface. *Arq Bras Oftalmol*, 2022,86(5):e20230068.

[66] Zhao H, Yin Y, Lin T, et al. Administration of serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors tends to have less ocular surface damage in a chronic stress-induced rat model of depression than selective serotonin reuptake inhibitors. *Exp Eye Res*, 2023,231;109486.

[67] Chen G, Højer AM, Areberg J, et al. Vortioxetine: clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Clin Pharmacokinetics*, 2018, 57(6):673-686.