

眼表炎症关键信号通路及其治疗潜力研究进展

唐月瑶^{1,2}, 郜若山^{1,2}, 刘雪², 颌瑞萍²

引用:唐月瑶,郜若山,刘雪,等. 眼表炎症关键信号通路及其治疗潜力研究进展.国际眼科杂志, 2026,26(9):1551-1555.

基金项目:国家自然科学基金项目 (No.82560960); 甘肃省中医药科研课题 (No.GZKG-2023-14); 兰州市科技计划项目 (No.2024-9-09); 甘肃中医药大学研究生创新创业项目 (No.2026CXCXY-277)

作者单位:¹(730000) 中国甘肃省兰州市,甘肃中医药大学中医临床学院;²(730000) 中国甘肃省兰州市,甘肃中医药大学附属医院眼科

作者简介:唐月瑶,在读硕士研究生,研究方向:中医药防治眼科疾病。

通讯作者:颌瑞萍,毕业于甘肃中医药大学,硕士研究生,主任医师,硕士研究生导师,主任,研究方向:中医药预防和治疗眼科疾病的研究. 13919914952@126.com

收稿日期: 2025-12-08 修回日期: 2026-07-13

摘要

眼表炎症是干眼、过敏性结膜炎及感染性角膜炎等常见疾病的核心病理过程,其发生发展与细胞内多条信号通路的异常激活密切相关。文章系统阐述了核转录因子- κ B (NF- κ B)、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK)、Janus 激酶-信号转导和转录激活因子 (JAK/STAT) 和 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体这四条核心信号通路在眼表炎症中的关键作用;NF- κ B 作为“主开关”驱动促炎因子表达;MAPK 作为核心信号枢纽,可感知多样化应激刺激并级联放大炎症反应;JAK/STAT 通过介导细胞因子信号转导调控免疫细胞分化;而 NLRP3 可感知危险信号,进而推动白介素-1 β (IL-1 β) 等炎症因子的成熟。这些通路并非孤立运作,而是通过磷酸化修饰、转录因子复合体形成等机制构成一个高度互联的调控网络,导致单一靶向治疗常因旁路激活而疗效有限。因此,在未来的眼表炎症治疗中,应当注重采用多靶点联合干预及个性化精准治疗手段,旨在为临床实践提供更加持久且高效的解决方案。

关键词:眼表炎症;信号通路;靶向;网络调控;精准治疗

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2026.9.08

Research progress on key signaling pathways in ocular surface inflammation and their therapeutic potential

Tang Yueyao^{1,2}, Gao Ruoshan^{1,2}, Liu Xue², Xie Ruiping²

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No. 82560960); Gansu Provincial Traditional Chinese Medicine Research Project (No. GZKG-2023-14); Lanzhou Municipal

Science and Technology Plan Project (No. 2024-9-09); Gansu University of Chinese Medicine Postgraduate Innovation and Entrepreneurship Project (No.2026CXCXY-277)

¹School of Clinical Chinese Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China; ²Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Correspondence to: Xie Ruiping. Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China. 13919914952@126.com

Received:2025-12-08 Accepted:2026-07-13

Abstract

• Ocular surface inflammation constitutes a core pathological mechanism underlying prevalent ocular disorders, including dry eye disease, allergic conjunctivitis, and infectious keratitis. Its pathogenesis is intimately linked to the dysregulated activation of multiple intracellular signaling cascades. This review systematically delineates the pivotal functions of four core signaling pathways—nuclear factor- κ B (NF- κ B), mitogen-activated protein kinase (MAPK), Janus kinase/signal transducer and activator of transcription (JAK/STAT), and the NOD-like receptor protein 3 (NLRP3) inflammasome—in the ocular surface inflammation. Specifically, NF- κ B functions as a master regulator driving the expression of pro-inflammatory factors; MAPK acts as a central signaling hub that integrates diverse stress stimuli and potentiates inflammatory amplification; JAK/STAT mediates cytokine-driven signal transduction and modulates immune cell differentiation; and NLRP3 senses danger signals and thereby promotes the maturation of inflammatory factors such as interleukin-1 β (IL-1 β). Notably, these pathways do not function independently but constitute a highly interconnected regulatory network *via* phosphorylation, and the assembly of transcription factor complexes, which results in limited efficacy of single-targeted therapies due to the reactivation of bypass pathways. Therefore, future treatment for ocular surface inflammation is expected to prioritize multi-target synergistic strategies and personalized precision medicine, thereby enabling more sustained and effective therapeutic options for clinical practice.

• KEYWORDS: ocular surface inflammation; signaling pathways; targeting; network regulation; precision medicine

Citation: Tang YY, Gao RS, Liu X, et al. Research progress on key signaling pathways in ocular surface inflammation and their therapeutic potential. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2026, 26(9):1551-1555.

0 引言

眼表是由角膜、结膜、睑板腺及泪膜组成的连贯的上皮系统,形成覆盖眼球表面的高度协调功能单元。角膜贡献约 2/3 屈光力,其上皮层具备快速更新能力,可屏障病原体、调节水分渗透并通过泪膜获取营养氧气,其透明性依赖无血管结构和精细层间排列,结构破坏会直接影响视力;结膜富含血管、鳞状细胞和杯状细胞,还含朗格汉斯细胞和结膜相关淋巴组织,参与局部免疫防御^[1];睑板腺可分泌富含脂质的泪膜外层,有助于减少泪液蒸发、提供光学平滑表面并发挥抗菌保护作用,其功能障碍是蒸发型干眼的核心病因^[2];泪膜具有三层结构,脂质层提供防蒸发屏障,水液层供应氧气、营养和抗菌蛋白,黏蛋白层将泪膜锚定于眼表并保持润滑,其完整性是角膜上皮营养供给、废物清除及视觉质量的关键^[1]。眼表各部分依靠神经、内分泌、血管及免疫系统的紧密联动,共同构成“泪膜功能单元”,任何环节发生失调,均可能引发泪膜破裂、蒸发加快及眼表炎症,进而引发干眼、角膜上皮破损甚至视力下降^[3]。

眼表炎症相关疾病在全球人群中普遍存在,其中干眼的患病率在 5.4%–44.2%,女性患病率持续高于男性^[4]。长期使用电子屏幕和空调环境是主要危险因素^[5],其因泪膜不稳定导致角膜上皮受损、视力波动等问题,然而人工泪液仅有润滑作用,停药后病情易出现反复;糖皮质激素虽有一定效果,但长期使用会伴随明显副作用^[6],免疫调节剂治疗效果较为有限,同时其费用也相对高昂。全球范围内,过敏性结膜炎的发病率大致介于 15%–40%,中国的常年性和季节性患者比例则处于相对较高水平,目前抗组胺滴眼液等仅能对症治疗,糖皮质激素长期使用风险较高,免疫疗法尚未形成标准化临床路径;眼表感染性疾病中最常见的是细菌或病毒性角结膜炎,其中单纯疱疹病毒角膜炎更是导致失明的主要病毒性角膜病之一^[7],这类疾病可能引发角膜溃疡、瘢痕甚至永久性视力丧失,现有抗病毒、抗菌药物存在耐药风险或抗药性上升等问题,激素类药物还面临眼压升高和感染加重的双重风险^[6]。总体而言,对于眼表炎症现行治疗手段多只能对症或短期控制炎症,因此亟需开发具有更好生物利用度、靶向抗炎的创新药物,以及基于分子机制的精准治疗策略,以降低这些眼表疾病对视觉健康的长期威胁。

各种眼表炎症的起因各不相同,如自身免疫反应、过敏反应、感染或者物理创伤等,它们往往有同一个细胞分子层面的根源——细胞内信号通路的异常激活或功能失调。这些信号通路共同构成一套精密调控的复杂网络,核心功能是调控细胞在炎症应答、生长增殖、凋亡及分化等关键生物过程中的活动状态。信号通路的异常调控会直接加重眼表组织的损伤程度,引发免疫功能失调,同时扰乱正常的修复过程。本综述的目的在于对眼表炎症中扮演重要角色的信号通路进行系统的整理和总结。

1 眼表炎症中的核心信号通路

1.1 核转录因子-κB 通路 核转录因子-κB(nuclear factor kappa-B,NF-κB)是一组具有关键作用的细胞核转录因子家族,在细胞因子、氧化应激等炎症信号刺激下,经 IκB 激酶(IKK)磷酸化后转位至细胞核,驱动肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、IL-1β 等促炎基因表达^[8],而泪膜完整性与屏障功能高度依赖相关因子调控,故其异常激活在眼表疾病中起关键作用。在干眼中,慢性激活的 NF-κB 可上调角

膜上炎症因子与基质金属蛋白酶-9(MMP-9),破坏泪膜屏障并诱发细胞凋亡^[8],环境因素也可激活该通路促发炎症^[9],Salusin-β 在 2 型糖尿病性干眼中通过上调 NF-κB p-p65 促进炎症,其表达下降则可缓解症状^[10]。研究表明,二至丸、丹皮酚滴眼液等中药成分、小檗碱及菊花总黄酮可通过抑制 NF-κB 相关信号改善症状^[11],针刺也可调节 α7nAChR-MyD88-NF-κB 信号轴来减轻炎症、改善泪液分泌^[12]。在角结膜炎中,NF-κB 激活会加剧局部炎症因子释放,从而介导宿主对病原体的炎症反应^[13]。在翼状胬肉和眼表肿瘤中,NF-κB 信号通路的过度激活促使组织过度增生、血管异常生长和细胞的异常增殖^[14]。通过抑制 NF-κB 的激活,可以减少翼状胬肉的增生,并且 NF-κB 的持续活化可能成为治疗眼表肿瘤的新靶标。该通路的激活机制包括上游多种信号导致 IKK-β 磷酸化,下游则通过 p65/p50 二聚体促进促炎基因的表达,进而造成炎症因子表达增加、基质金属蛋白酶水平上升,并导致细胞凋亡与增殖的平衡紊乱,同时伴随免疫细胞浸润等相关反应;治疗干预可通过小分子 IKK 抑制剂、天然产物直接抑制 NF-κB,或通过 TLR-4/MyD88 阻断等上游信号调控,结合中药复方及针刺等多重手段,可以实现对 NF-κB 及其他炎症途径的联合抑制。综上,NF-κB 炎症通路在多种眼表疾病中发挥核心促炎作用,针对该通路的干预为临床治疗提供了重要分子靶点方向。

1.2 MAPK 通路 MAPK 通路包含细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases,ERK)、c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase,JNK)及 p38 三大经典分支,该通路的激活通过丝氨酸/苏氨酸特异性蛋白激酶(MAPKKK)、丝裂原活化蛋白激酶激酶(MAPKK)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase,MAPK)的级联式依次激活得以实现。高渗、干燥环境、细菌、炎症因子及物理损伤等多种外界刺激,均能触发该信号传导过程。磷酸化后的 MAPK 可通过作用于 AP-1、c-Jun、ATF-2 等下游底物或转录因子,实现对基因表达的调控^[15];高渗或干燥可提升 IL-1α/β、TNF-α mRNA 水平并诱导三条支路磷酸化^[16],细菌或病毒相关分子(LPS、IL-1β)能够诱导人角膜上皮细胞、内皮细胞中 p38 发生磷酸化,且其磷酸化水平升高,并导致炎症性细胞因子(MCP-1、IL-6、IL-8)的分泌,角膜创伤后 p38 MAPK 快速上调参与上皮细胞迁移、增殖及基质重塑,而 MAPK 通路被激活后通过促进 IL-1β、TNF-α、MMP-9 等促炎细胞因子与基质金属蛋白酶产生形成炎症放大的正向反馈回路^[17],经 JNK 与 p38 介导上皮细胞凋亡导致泪膜稳定性下降^[18],还可通过磷酸化 IκB 上游激酶间接激活 NF-κB 形成交叉调控共同驱动炎症基因表达^[15];在干眼模型中三条 MAPK 支路持续激活且炎症因子与 MMP-9 水平升高,抑制 p38 下游底物丝裂原活化蛋白激酶激酶蛋白激酶 2(MAPKAPK2)可发挥抗炎和角膜上皮保护作用,角膜炎或感染性角膜溃疡中 p38 与 JNK 活化加剧角膜组织破坏,p38 抑制剂 XG-102 在相关动物模型中显示抗炎效果,过敏性结膜炎中 IL-1β 或脂多糖(LPS)刺激上调 JNK1/2 并促进炎症因子释放,p38 抑制同样具有抗炎作用^[18]。在治疗靶点研究方面,小分子抑制剂如 XG-102、多西环素、天然药物与中药复方如菊花总黄酮、芍药苷及临床前药物如 GLH8NDE 均通过抑制 MAPK 通路活性显示出抗炎潜力,部分已进入临床或临床前评估阶段^[19];当前研究前沿聚

焦于精准调控 MAPK 子支路以提升疗效并降低副作用、探索 MAPK 与自噬及 NLRP3 炎症小体的交叉机制、应用 siRNA 或原核生物的获得性免疫系统 (CRISPR-Cas) 等基因编辑与递送技术局部干预通路关键分子,这些方向为眼表炎症治疗提供了新的思路;综上,MAPK 通路在多种眼表疾病的炎症发生发展中发挥关键作用,其抑制剂已在动物模型和早期临床试验中证明有效,未来通过深入研究支路特异性调控、通路交叉机制及基因递送技术,有望为干眼及其他眼表炎症提供更安全有效的治疗方案。

1.3 JAK/STAT 信号通路 Janus 激酶-信号转导和转录激活因子 (janus kinase-signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT) 信号通路是介导细胞因子信号转导的核心机制,不仅参与调控细胞对细胞因子的应答反应,更在眼表疾病的炎症放大、免疫应答及组织重塑中发挥不可替代的决定性作用。在过敏性结膜炎中,该通路的激活驱动 Th2 细胞分化及促炎基因表达,而通过 miR-19b 或抑制剂对其进行抑制则可有效缓解症状^[20]。此外,干眼在面临高渗压力时,由于 IL-6 等因子的作用, JAK/STAT 信号通路会被激活,导致泪膜的不稳定性和上皮损伤加剧^[21]。有研究表明^[22],黄酮蛋白可通过 p-STAT1/3 下调抑制 JAK/STAT 信号并促进巨噬细胞极化从 M1 向 M2 的转变,减弱巨噬细胞驱动的炎症以缓解小鼠模型的干眼症状。在翼状胬肉的病理进程中,STAT3 的持续磷酸化可驱动血管内皮生长因子 (VEGF) 介导的血管新生及组织异常增殖^[23]。与此同时,当眼表遭遇损伤或处于术后修复阶段时,该通路能快速感知 IL-1 β 、TNF- α 等炎症信号并启动应答反应,加速炎症细胞浸润,并调控组织修复过程。JAK/STAT 通路在诸多病理过程中发挥着核心调控作用,基于这一特性,局部应用 JAK 抑制剂能够有效阻断 STAT 蛋白的磷酸化进程。这一作用不仅能显著减轻炎症细胞的浸润程度、抑制黏液的过度分泌,还可对病理性血管生成起到明显的抑制作用。

1.4 NLRP3 炎症小体 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 炎症小体作为眼表疾病中的重要炎症枢纽,通过感知高渗环境、活性氧 (ROS)、微生物组分等危险信号被激活,进而组装 NLRP3-ASC-caspase-1 复合体,催化促炎因子 IL-1 β 和 IL-18 的成熟并诱发细胞焦亡^[24],驱动局部炎症级联反应。在干眼中,高渗/ROS-TRPM2 轴持续激活 NLRP3,导致角膜上皮屏障损伤^[25],而抑制剂 MCC950 则可有效阻断该过程^[26,21];细菌性角膜炎中, NLRP3 炎症小体的激活增强了细胞因子如 IL-1 β 的释放,进而加剧了细胞因子风暴和组织破坏的现象^[26];此外,在病毒性或自身免疫性眼表炎症中,该小体亦通过促进 Th17 分化等途径放大慢性免疫反应^[27-28]。鉴于 NLRP3 在多重病理过程中的枢纽作用,靶向该分子的直接抑制剂以及 TRPM2 阻断剂、ROS 清除剂等上游干预手段,实验研究已明确证实其对相关组织具备显著的保护作用。

2 各信号通路的交互作用与网络调控

2.1 眼表炎症核心信号通路的激活机制与功能特性 眼表组织遭受刺激或损伤时,局部上皮细胞、固有层细胞及免疫细胞会通过先天与适应性免疫受体启动信号传导网络。Toll 样受体 (TLR) 与 NOD 受体可识别各种刺激信号,通过激活 MyD88-TRAF6-IKK 复合体,诱导 NF- κ B 及 MAPK (ERK、JNK、p38) 磷酸化^[29],由此可对 IL-6、IL-8、

MMP-9 等参与炎症反应的基因表达发挥针对性的调节与管控作用^[15];核转录因子 NF- κ B 在眼表炎症反应中扮演着核心角色,其激活过程需要 I κ B α 的磷酸化并随后发生降解,这导致 p65 与 p50 亚基形成的异二聚体得以进入细胞核,从而执行其转录调控作用;MAPK 信号级联则通过 MEKK-MEK-ERK/JNK/p38 通路直接磷酸化 AP-1,同时交叉磷酸化 I κ B α ,形成对 NF- κ B 信号的放大效应。细胞因子 IL-6、IL-22 及 IL-23 可通过激活 JAK-STAT3/STAT1 信号通路,调控 Th17 与 Th1 细胞的分化进程,同时参与上皮屏障的修复过程^[30];当 PI3K/Akt 通路受到生长因子或细胞因子的激活后,能够显著提升细胞的存活潜能,同时促进蛋白质合成进程,并对自噬过程起到抑制作用。Akt 通过磷酸化 IKK β 来增强 NF- κ B 的活性,同时, Akt 可通过抑制 GSK-3 β 的活性,间接实现对 MAPK 信号通路的调控。NLRP3 炎症小体的组装形成,依赖于 NF- κ B 信号通路所介导的“信号 1”启动阶段,即上调 NLRP3、pro-IL-1 β 、pro-IL-18 表达与细胞内 ROS 积累、K⁺流失等“信号 2”的协同作用,进而激活 caspase-1,促使 pro-IL-1 β 、pro-IL-18 加工为成熟细胞因子,形成炎症正反馈循环^[31];Ca²⁺/钙调神经磷酸酶/活化 T 细胞核因子 (calcineurin/nuclear factor of activated T cells, Ca²⁺/Calcineurin/NFAT) 通路可被环孢素 A 抑制,通过阻断钙调磷酸酶活性阻止 NFAT 去磷酸化入核,间接抑制 NF- κ B 信号通路,从而减少 IL-2、IL-4 等促炎因子的产生^[32],见图 1。

2.2 眼表炎症信号网络的多层次交叉调控机制 上述通路间存在复杂的多层次交叉调控,MAPK 可直接磷酸化 I κ B α ,并通过 MSK1/2 介导 p65 Ser276 位点磷酸化^[15],构建 MAPK 与 NF- κ B 的双向放大回路;IL-6 在激活 gp130-JAK1-STAT3 通路的同时,可启动 IKK β ,进而促使 JAK/STAT 与 NF- κ B 通路协同作用,上调 IL-17、IL-22 等慢性炎症因子的表达水平;Akt 通过磷酸化 IKK α/β 提升 NF- κ B 活性,且通过抑制 GSK-3 β 间接增强 MAPK 信号,揭示了 PI3K/Akt 通路在平衡细胞存活与炎症放大中的双重作用^[30];TLR/NOD 通路为 NLRP3 提供转录层面的“信号 1”,而 ROS 等则作为“信号 2”,实现 TLR/NOD 与 NLRP3 的功能联动;NFAT 与 NF- κ B 在 IL-2、IL-4 基因启动子区域存在协同结合效应,环孢素 A 对 NFAT 的抑制作用可间接降低 NF- κ B 驱动的炎症基因表达;非编码 RNA 层面,miR-146a 通过靶向调控 TRAF6/IRAK1 抑制 TLR-NF- κ B 通路,而 miR-155 则促进 STAT3 活化,构成后转录水平的精细调控网络^[33]。在网络调控层面,p65、c-Jun、STAT3、NFAT、YAP/TAZ 等转录因子可形成复合体或竞争性结合同一基因启动子,实现信号整合;在染色质可及性层面,NF- κ B 与 STAT3 的相关特性可通过组蛋白乙酰化、甲基化修饰,以及特定 lncRNA 的作用实现调节;miRNA 在各类正负反馈回路中发挥关键调控作用;成熟抗原呈递细胞在淋巴结激活 Th1/Th17 细胞,其产生的细胞因子回流至眼表,形成系统与局部的双向信号交流^[33];ROS 既能激活 MAPK 与 PI3K/Akt 信号路径,又能为 NLRP3 提供“信号 2”,从而参与炎症调节;当处于高渗透压或缺氧状态时,这一效应将进一步增强。

2.3 眼表炎症信号通路的临床转化价值与治疗策略 目前研究表明,环孢素 A 通过抑制 Calcineurin/NFAT 通路,间接影响 NF- κ B 驱动的炎症基因表达,而 JAK 抑制剂与 MAPK 抑制剂联用的潜力也正在探索中^[32,34]。临床应用

中,仅针对 NF- κ B 的糖皮质激素治疗方案,可能会因 MAPK、JAK/STAT 等旁路通路的代偿性激活,最终造成患者耐药或病情复发的问題。因此,采用联合靶向策略,即通过在分子网络层面实施多靶点抑制,能够实现更为彻底的炎症调控效果。血清/泪液中的 IL-6、IL-17、IL-1 β 、p-STAT3、p-p38 等分子可作为炎症信号网络活化程度的生物标志物,为个体化治疗方案的制定提供参考。总体而言,眼表炎症的起始阶段主要是由 TLR/NOD 介导的外部刺激识别引起的,继而通过 NF- κ B、MAPK、JAK/STAT、PI3K/Akt 等核心信号通路的协同激活效应持续显现,其进程不断推进,依托磷酸化修饰、转录因子复合体组装、炎症小体形成及非编码 RNA 调控等机制,达成多层次交叉联动效应,构成高度互联的信号网络。深入解析该网络的调控机制,不仅有助于阐明单一靶点治疗的局限性,更为开发多靶点或网络级干预策略提供重要的理论支撑。

3 总结

目前,已有学者对眼表炎症的反应机制进行了相关综述^[35],而多条核心通路的交互网络分析尚未见报道,本研究强调了网络调控的复杂性对治疗策略的影响,并特别指出 NLRP3 炎症小体作为炎症效应枢纽的角色,以及 MAPK、JAK/STAT 与 NF- κ B 之间的关键对话机制,旨在进一步探讨其在临床治疗方面的研究潜力。眼表炎症的发生与发展是由 NF- κ B、MAPK、JAK/STAT 及 NLRP3 炎

症小体等核心信号通路构成的复杂网络共同调控的结果。NF- κ B 充当炎症过程的“核心调节器”,通过增强炎症相关蛋白和酶的生成来破坏泪膜的稳定性并促进细胞死亡; MAPK 信号通路作为信息传导的核心枢纽,通过 ERK、JNK 及 p38 三大分支应答多种信号刺激,且与 NF- κ B 通路相互作用,进一步放大炎症反应的连锁效应;在细胞因子的信号转导过程中,JAK/STAT 通路还能通过调控相关分子机制,加速免疫细胞成熟,并为组织重建提供支持。而 NLRP3 炎症小体通过感知危险信号促进 IL-1 β 等成熟,并与上游通路联动推动焦亡和慢性炎症。这些通路通过磷酸化修饰、转录因子复合体形成及非编码 RNA 调控等方式相互交织,构成多层次调控网络。临床单一靶点治疗常因信号旁路代偿激活而疗效受限,因此未来治疗策略亟需转向多靶点协同干预,并依托炎症标志物检测实现个体化精准诊疗;而实现精准化治疗的核心是筛选并验证具有可靠诊断与预后价值的生物标志物。目前,眼表炎症相关生物标志物已得到广泛研究与证实^[21,36]:干眼患者血清及泪液中 IL-6 水平显著升高,可作为干眼早期阶段的关键生物学标志物及靶向治疗的重要靶点;MMP-9 则是介导化学性眼表损伤病理进程中最关键的基质金属蛋白酶。此外,泪液中特征性 microRNA 表达谱(如 miR146a)及磷酸化蛋白质组特征^[37],有望成为反映个体炎症“信号网络状态”的分子“指纹”,为眼表炎症的长期稳定控制提

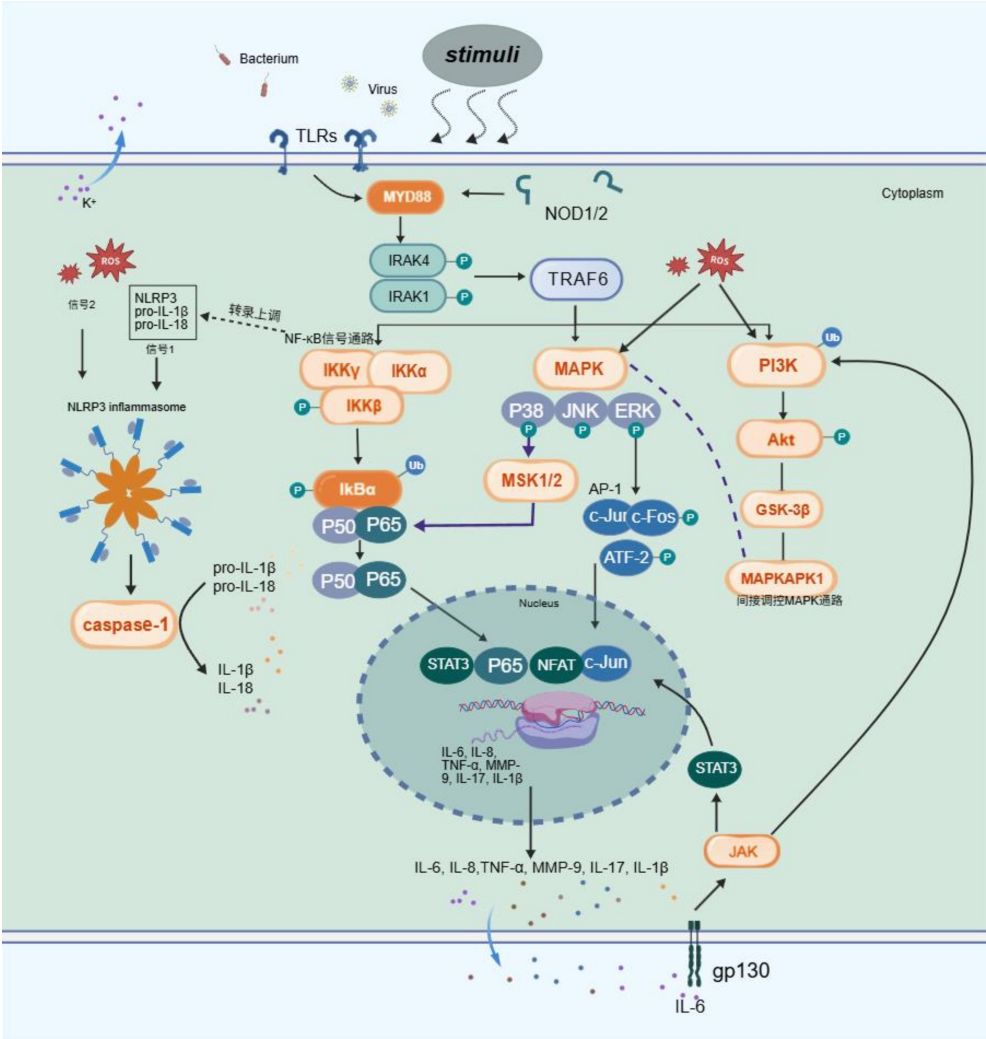


图1 眼表炎症核心信号通路及其交互网络示意图。

供新思路。尽管对相关炎症信号通路的认知不断深化,该领域仍存在诸多关键科学问题待解决:(1)炎症通路间交互作用的时空特异性尚未阐明。在疾病不同阶段(急性/慢性)及不同细胞类型(上皮细胞/免疫细胞)中,信号网络的核心调控节点可能存在显著差异,亟需构建更高分辨率的时空调控图谱。(2)多靶点协同治疗的最优组合模式与给药剂量策略仍有待系统探索,例如:是采用JAK抑制剂与p38抑制剂联合用药,还是研发可同时靶向NF- κ B与STAT3的双靶点小分子药物,均需进一步验证与优化。

综上所述,深入解析眼表炎症信号网络的调控机制,从“单靶点”思维转向“网络调控”思维,并借助生物标志物实现患者分层和精准干预,将是未来开发更安全、更有效、更持久的眼表抗炎治疗策略的关键方向。

利益冲突声明:本文不存在利益冲突。

作者贡献声明:唐月瑶论文选题与修改,初稿撰写;郜若山文献检索,论文审阅;刘雪论文审阅及修改;颀瑞萍选题指导,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] Swamynathan SK, Wells A. Conjunctival goblet cells: Ocular surface functions, disorders that affect them, and the potential for their regeneration. *Ocul Surf*, 2020,18(1):19–26.

[2] Zhang XB, Vimalin Jeyalatha M, Qu Y, et al. Dry eye management: targeting the ocular surface microenvironment. *Int J Mol Sci*, 2017,18(7):1398.

[3] Swamynathan SK. Ocular surface development and gene expression. *J Ophthalmol*, 2013,2013:103947.

[4] Stapleton F, Argüeso P, Asbell P, et al. TFOS DEWS III: digest. *Am J Ophthalmol*, 2025,279:451–553.

[5] Sergheraert L. The dry eye syndrome, a pathology in strong progression. *Actual Pharm*, 2022,61(613):35–38.

[6] Valdes LM, Sobrin L. Uveitis therapy: the corticosteroid options. *Drugs*, 2020,80(8):765–773.

[7] McCormick I, James C, Welton NJ, et al. Incidence of herpes simplex virus keratitis and other ocular disease: global review and estimates. *Ophthalmic Epidemiol*, 2022,29(4):353–362.

[8] Dong J, Jimi E, Zeiss C, et al. Constitutively active NF- κ B triggers systemic TNF α – dependent inflammation and localized TNF α – independent inflammatory disease. *Genes Dev*, 2010,24(16):1709–1717.

[9] 牟宁. 大气颗粒物雾化重悬诱导环境污染所致的干眼动物模型及其发病机制研究. 苏州大学, 2022.

[10] 王豪, 欧升聪, 张学东. Salusin- β 调控 NF- κ B 通路促进 2 型糖尿病性干眼病的炎症反应. *解剖科学进展*, 2024,30(2):146–148.

[11] 罗悦, 陈亦霞, 曹雯婧, 等. 中药干预干眼炎症通路的研究进展. *中国中医眼科杂志*, 2024,34(4):382–386.

[12] 丁宁. 基于 α 7nAChR 介导的 NF- κ B 信号通路的针刺干预干眼眼表炎症的作用机制研究. 南京中医药大学, 2021.

[13] 陆宏龙, 赖飞娥, 黄洪, 等. 鱼腥草总黄酮通过调控 TLR2/NF- κ B 信号通路改善小鼠单纯疱疹病毒性角膜炎的机制研究. *世界科学技术-中医药现代化*, 2025,27(5):1426–1433.

[14] Mazurek R, Resko Z, Kroken A. Role of NF- κ B in ocular surface cell detection of *Pseudomonas aeruginosa*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2024,65(7):2100.

[15] Xu R, Zheng J, Liu LQ, et al. Effects of inflammation on myopia: evidence and potential mechanisms. *Front Immunol*, 2023,14:1260592.

[16] Luo LH, Li DQ, Doshi A, et al. Experimental dry eye stimulates production of inflammatory cytokines and MMP-9 and activates MAPK signaling pathways on the ocular surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci*,

2004,45(12):4293–4301.

[17] Zoukhri D, Ko S, Stark PC, et al. Roles of caspase 1 and extracellular signal-regulated kinase in inflammation-induced inhibition of lacrimal gland protein secretion. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008,49(10):4392–4398.

[18] Moustardas P, Aberdam D, Lagali N. MAPK pathways in ocular pathophysiology: potential therapeutic drugs and challenges. *Cells*, 2023,12(4):617.

[19] Jung J, Huh KY, Jin XY, et al. A phase I study to evaluate the safety, tolerability, pharmacodynamic and pharmacokinetic profiles of ocular GLH8NDE in healthy male adults. *Clin Translat Sci*, 2022,15(2):343–352.

[20] Guo C, Liu JH, Hao P, et al. The potential inhibitory effects of miR-19b on ocular inflammation are mediated upstream of the JAK/STAT pathway in a murine model of allergic conjunctivitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020,61(3):8.

[21] 孙一洲. IL-6 受体抑制剂托珠单抗通过抑制 NLRP3 炎症小体激活调节 JAK/STAT3 信号通路在干眼症发病中的作用及机制. 中国医科大学, 2022.

[22] Du ZR, Yan XQ, Cheng L, et al. Luteolin attenuates experimental dry eye disease via dual modulation of macrophage JAK-STAT signaling and corneal epithelial MAPK pathways. *Phytomedicine*, 2025,148:157300.

[23] Dong SQ, Wu XY, Xu YT, et al. Immunohistochemical study of STAT3, HIF-1 α and VEGF in pterygium and normal conjunctiva: Experimental research and literature review. *Mol Vis*, 2020,26:510–516.

[24] Yerramothu P, Vijay AK, Willcox MDP. Inflammasomes, the eye and anti-inflammasome therapy. *Eye (Lond)*, 2018,32(3):491–505.

[25] 任岳萍, 谭秋凡, 林益, 等. TRPM2 在干眼 NLRP3 炎症小体激活中的作用机制研究. 温州医科大学, 2022.

[26] 郭龙. MCC950 对犬伪中间葡萄球菌性角膜炎的作用研究. 扬州大学, 2023.

[27] Zhang Y, Jiao Y, Li X, et al. Pyroptosis: a new insight into eye disease therapy. *Front Pharmacol*, 2021,12:797110.

[28] Chen MN, Rong R, Xia XB. Spotlight on pyroptosis: role in pathogenesis and therapeutic potential of ocular diseases. *J Neuroinflammation*, 2022,19(1):183.

[29] Hong M, Tong L, Mehta JS, et al. Impact of exosomes on ocular surface diseases. *Int J Mol Sci*, 2023,24(14):11273.

[30] Wang XD, Wang TX, Lam E, et al. Ocular vascular diseases: from retinal immune privilege to inflammation. *Int J Mol Sci*, 2023,24(15):12090.

[31] Stinnett GS, Kuo CH, Ono SJ. Impact of inflammasomes on the ocular surface. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2024,24(5):368–374.

[32] 李月, 李锦芬, 黄慧, 等. 环孢素 A 在眼表疾病中的应用及进展. *国际眼科杂志*, 2024,24(6):890–894.

[33] Bhujel B, Oh SH, Kim CM, et al. Current advances in regenerative strategies for dry eye diseases: a comprehensive review. *Bioengineering (Basel)*, 2023,11(1):39.

[34] Leong E, Pang Z, Stadnyk AW, et al. Calcineurin α contributes to IgE-dependent mast-cell mediator secretion in allergic inflammation. *J Innate Immun*, 2022,14(4):320–334.

[35] 王萍萍, 蒋凡, 李思敏, 等. 干眼的炎症反应机制及抗炎治疗研究进展. *国际眼科杂志*, 2025,25(3):440–445.

[36] Zareh H, Shahriary A, Razei A, et al. Doxycycline versus curcumin for inhibition of matrix metalloproteinase expression and activity following chemically induced inflammation in corneal cells. *J Ophthalmic Vis Res*, 2024,19(3):273–283.

[37] Altman J, Jones G, Ahmed S, et al. Tear film microRNAs as potential biomarkers: a review. *IJMS*, 2023,24(4):3694.