

糖尿病相关干眼的氧化应激机制与干预

努衣曼·塞买提¹,高云仙²

引用:努衣曼·塞买提,高云仙. 糖尿病相关干眼的氧化应激机制与干预. 国际眼科杂志, 2026,26(11):1950-1955.

作者单位:¹(830000)中国新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市,新疆医科大学第四临床医学院;²(830000)中国新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市,新疆医科大学附属中医医院眼科

作者简介:努衣曼·塞买提,在读硕士研究生,研究方向:中西医结合治疗眼前节病。

通讯作者:高云仙,博士,主任医师,博士研究生导师,研究方向:白内障、青光眼、眼底病、眼表疾病及中西医结合眼科诊疗。gyx6362@163.com

收稿日期:2026-04-13 修回日期:2026-09-18

摘要

糖尿病相关干眼(DDED)是糖尿病患者常见的眼表并发症,以泪腺功能受损、角膜神经病变、睑板腺功能障碍及眼表屏障系统损伤为核心病理特征,其发病以活性氧(ROS)累积及ROS-炎症正反馈致眼表稳态失衡为关键。慢性高血糖经多元醇通路激活、晚期糖基化终产物蓄积、蛋白激酶C活化及线粒体功能障碍等途径诱导ROS过量生成,并通过ROS-炎症正反馈环路、自噬功能障碍及内质网应激交互作用,诱发角膜神经退变、泪液分泌减少、睑脂异常及眼表多重屏障系统性失衡,形成“高血糖-氧化应激-眼表损伤”的恶性循环。治疗除人工泪液、抗炎和物理疗法外,需强化血糖管理、抗氧化、神经保护、促分泌和中西医结合等多靶点策略。文章以氧化应激为中心构建DDED病理机制框架,梳理其中西医干预节点,以期为机制研究与精准干预提供参考。

关键词:糖尿病相关干眼;氧化应激;角膜神经病变;综合治疗

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2026.11.14

Oxidative stress mechanisms and interventions in diabetes - associated dry eye disease

Nuriman Samat¹, Gao Yunxian²

¹The Fourth Clinical Medical College, Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China;

²Department of Ophthalmology, the Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Correspondence to: Gao Yunxian. Department of Ophthalmology, the Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. gyx6362@163.com

Received:2026-04-13 Accepted:2026-09-18

Abstract

• Diabetes - associated dry eye disease (DDED) is a common ocular surface complication in patients with diabetes mellitus. It is characterized by lacrimal gland dysfunction, corneal neuropathy, meibomian gland dysfunction, and ocular surface barrier impairment, with the accumulation of reactive oxygen species (ROS) and the disruption of ocular surface homeostasis driven by positive ROS - inflammatory feedback as its key pathogenesis. Chronic hyperglycemia induces excessive production of ROS via activation of the polyol pathway, accumulation of advanced glycation end products (AGEs), protein kinase C (PKC) activation, and mitochondrial dysfunction. Through the interplay among the ROS-inflammation positive feedback loop, autophagy dysfunction, and endoplasmic reticulum (ER) stress, excess ROS triggers corneal nerve degeneration, reduced tear secretion, abnormal meibum, and systemic disruption of multiple ocular surface barriers, thereby forming a “hyperglycemia-oxidative stress-ocular surface injury” vicious cycle. In addition to artificial tears, anti-inflammatory agents, and physical therapies, treatment should include multi-target strategies such as stringent glycemic control, antioxidant therapy, neuroprotective therapy, secretagogue therapy, and integrative traditional Chinese and Western medicine. This review proposes an oxidative stress - centered pathophysiological framework for DDED and outlines the intervention targets of traditional Chinese and Western medicine, aims to provide a reference for mechanistic research and precision interventions.

• KEYWORDS: diabetes - associated dry eye; oxidative stress; corneal neuropathy; comprehensive treatment

Citation: Nuriman S, Gao YX. Oxidative stress mechanisms and interventions in diabetes - associated dry eye disease. Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci), 2026,26(11):1950-1955.

0 引言

糖尿病相关干眼(diabetes-associated dry eye disease, DDED)在糖尿病患者中患病率高达47%-64%^[1],为糖尿病重点防治范畴。DDED指糖尿病或高血糖背景下,以角膜神经病变、泪腺功能损伤、睑板腺功能障碍及代谢性氧化应激为特征的干眼表型,其与普通干眼的区别在于高血糖诱发的氧化应激损伤及神经知觉减退^[2-3]。DDED与糖尿病性角膜病变的区别在于,后者侧重角膜结构功能损害,DDED侧重泪膜稳态^[4-6],氧化应激介导高血糖对眼表多组织的损伤,由此形成“神经-免疫-上皮”交互网络^[7]。本文构建以氧化应激为中心的DDED病理框架,以期为机制研究与精准干预提供参考。

1 氧化应激在糖尿病相关干眼中的核心驱动机制与多靶点损伤

1.1 高血糖引发氧化应激的核心通路 糖尿病状态下多元醇通路激活,晚期糖基化终产物(advanced glycation end products, AGEs)蓄积,蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 活化及线粒体功能障碍协同促进活性氧(reactive oxygen species, ROS)过量生成^[8-9]。AGEs 与晚期糖基化终产物受体(RAGE)结合后激活 NADPH 氧化酶(NOX)并损害线粒体,同时活化核转录因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B)形成氧化-炎症正反馈。高糖及 AGEs 经二酰基甘油(diacylglycerol, DAG)激活 PKC(β 、 δ 亚型),后者磷酸化 NOX 并抑制超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)等抗氧化酶活性,加重 ROS 蓄积;上述通路既能发挥网络化协同作用,亦可通过 Rac1/NOX、p47phox/NOX 等路径独立诱导 ROS;联合抑制 AGEs/RAGE 或 PKC 可降低 ROS,而 ROS 积累反向促进 AGEs 合成、增强 PKC 活性并加重线粒体损伤,形成“代谢记忆”^[8-9]。高血糖经 AGEs/RAGE、PKC/NOX、线粒体、内质网和自噬途径致 ROS 累积,损伤眼表结构并形成炎症反馈,治疗需多靶点干预,糖尿病相关干眼机制框架及干预节点见图 1。

1.2 角膜神经的氧化损伤 角膜神经的氧化损伤是病理网络的关键起始环节,角膜神经因高代谢活性与其再生对神经营养因子的依赖,在眼表氧化应激中尤为脆弱,可能是高血糖诱导损伤的早期靶点。研究显示,角膜神经损伤除自身变性外,还可通过神经调节障碍继发泪液分泌、瞬目及睑板腺排空异常^[10-12]。然而现有证据尚难以确定其损伤是否发生早于泪腺或睑板腺。临床表现为角膜知觉减退和症状-体征分离,易导致无症状性干眼漏诊。

1.2.1 直接氧化损伤 基础研究表明氧化应激通过 ROS 攻击角膜神经元和施万细胞^[13],致脂质过氧化、线粒体功能障碍和轴突变性^[7, 14]。共聚焦显微镜见神经纤维密度下降和走行迂曲,与知觉减退和血糖控制不佳相关^[10]。

1.2.2 神经反射弧功能障碍 传入神经损伤减少 P 物质等营养因子释放,削弱上皮修复^[10];信号减弱使反射性泪液分泌减少^[11]、瞬目下降和睑板腺排空障碍^[10, 12],提示神经损伤可能是泪腺和睑板腺继发受损的上游因素。

1.2.3 量化关联 一项横断面研究显示,合并周围神经病

变者 HbA1c 更高 ($7.60\% \pm 0.95\%$ vs $7.44\% \pm 0.75\%$, $P = 0.013$),角膜知觉减退更著^[12]。亦有研究表明 HbA1c 每升高 1%,角膜敏感度下降 0.167 ($P = 0.014$);且与尺神经感觉传导速度正相关($r = 0.486$, $P = 0.006$)^[10]。提示角膜神经损伤与系统性周围神经病变相关,但仍需进一步纵向研究验证。

1.3 氧化应激对泪腺功能的致病机制 泪腺功能衰竭是水液缺乏型干眼的核心机制。氧化应激通过直接细胞毒性和间接神经调节障碍双重途径致泪液分泌功能障碍。

1.3.1 直接损伤 Sod1 敲除小鼠模型显示,抗氧化失代偿可致泪腺腺泡萎缩、纤维化、炎症浸润、4-羟基-2-壬烯醛和 8-羟基脱氧鸟苷积累及凋亡增加,泪液减少^[15]。糖尿病基础研究提示 ROS 可诱导泪腺腺泡细胞自噬异常和凋亡,破坏泪腺分泌单元^[14]。但上述证据多源于动物模型,尚需 DDED 患者泪腺组织直接证据。干眼患者泪液和眼表中脂质过氧化物、丙二醛、4-HNE 等升高,过氧化氢酶等抗氧化酶活性降低^[16],与 DDED 患者泪液中 ROS、丙二醛升高和 SOD 活性下降一致^[14, 16]。同时,氧化应激可直接损伤角膜感觉神经致反射性泪液分泌减少^[17]。

1.3.2 临床关联 临床观察显示 HbA1c $\geq 7\%$ 的 T2DM 干眼患者泪膜脂质层变薄 (66.17 ± 20.11 nm vs 77.04 ± 21.85 nm),睑板腺缺失率更高 ($26.22\% \pm 12.10\%$ vs $9.80\% \pm 8.73\%$),分泌功能下降(均 $P < 0.05$)^[11]。提示血糖控制水平与眼表损害相关,但需继续验证。

1.4 氧化应激导致睑板腺功能障碍的机制 睑板腺功能障碍是蒸发过强型干眼的主要原因,氧化应激通过直接与间接途径促其发生:(1)直接损伤:实验表明高糖和 ROS 可致睑板腺上皮细胞受损、脂质过氧化且改变睑脂^[18]。睑脂异常与排空障碍致泪膜脂质层变薄、破裂加快、蒸发加剧^[19],触发正反馈;现有证据多源于动物实验,尚待更高质量验证;(2)间接影响:临床研究提示,角膜神经损伤可致瞬目减少、腺体排空障碍^[10, 12]。二者协同加重泪膜脂质层变薄和蒸发^[19],启动“蒸发过强-高渗-炎症”正反馈环路。

1.5 氧化应激导致眼表多重屏障系统性功能障碍 氧化应激致角膜神经、泪腺和睑板腺损伤,最终引发眼表物理、免疫和化学屏障的系统性功能障碍:(1)物理屏障:ROS 破坏角膜上皮紧密连接蛋白(如 ZO-1)并抑制细胞迁移

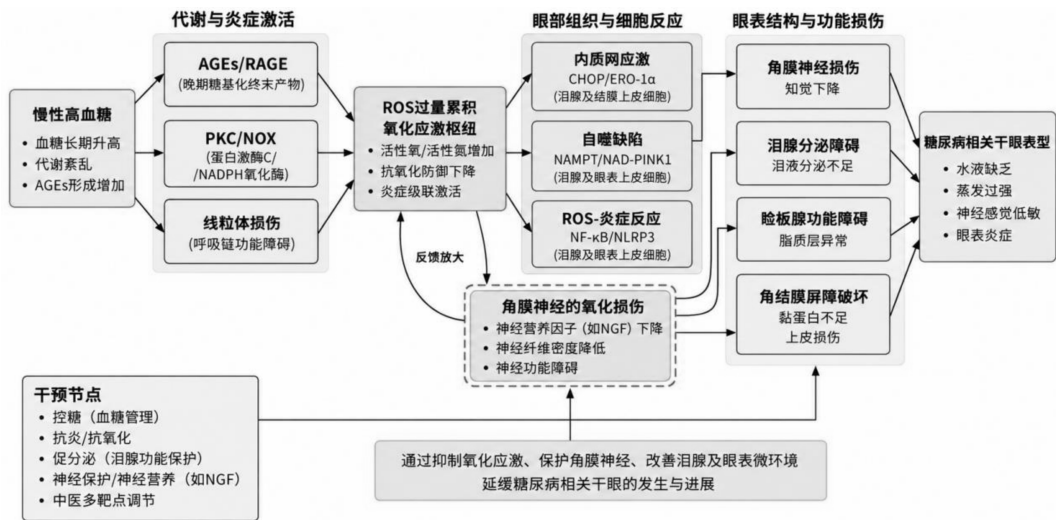


图 1 糖尿病相关干眼中“高血糖-氧化应激-眼表损伤”机制框架及干预节点。

增殖^[20]。而神经损伤及泪膜不稳影响上皮完整性,糖尿病亦削弱角膜缘干细胞修复储备^[21]; (2) 免疫屏障:屏障破坏后 NF- κ B 活化,释放肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β) 等促炎因子^[22],与 ROS 形成正反馈回路^[7, 23]; (3) 化学屏障:氧化应激和炎症致杯状细胞凋亡,黏蛋白(如 MUC5AC)分泌不足^[24],削弱泪膜稳定附着,加重蒸发与损伤^[25]。

1.6 自噬功能障碍和氧化应激的恶性循环 高血糖及氧化应激导致的自噬功能障碍与 ROS 相互促进,ROS 损伤线粒体和溶酶体致受损细胞器清除不足,其累积后放大 ROS 生成,但眼表临床组织证据有限。

1.6.1 烟酰胺磷酸核糖转移酶/NAD 轴介导自噬功能障碍的分子基础 在糖尿病条件下 AGEs 蓄积和 ROS 过量引起自噬体-溶酶体融合障碍和溶酶体衰竭^[26]。动物和细胞实验提示,高糖通过损伤角膜上皮烟酰胺磷酸核糖转移酶(NAMPT)干扰 NAD 合成,损害 PINK1 介导的线粒体自噬并诱导细胞凋亡^[17, 27]。动物模型研究进一步显示, NAMPT 缺乏可能是糖尿病相关干眼的重要诱因,且泪腺 NAMPT 缺失更早更重;激活剂 P7C3 可恢复 db/db 小鼠泪腺功能^[17]。NAMPT/NAD 轴介导的线粒体自噬缺陷与 ROS 放大可能是恶性循环的核心节点。

1.6.2 眼表特异性组织表现 (1) 泪腺:动物研究表明炎症应激下自噬蛋白异常、溶酶体障碍和腺泡丢失致分泌下降^[28-29]。这与糖尿病大鼠泪腺中 AGEs、RAGE 及 NF- κ B 上调一致^[30]。在糖尿病干眼模型中 PPAR γ 和 Sirt1 降低, TNF- α 、IL-1 β 和 TGF- β 上调^[31],提示自噬、脂代谢和炎症反应在泪腺组织中可能存在失衡;(2) 角膜上皮:AGEs 激活 NF- κ B 和 NLRP3 等促炎信号,并借助自噬缺陷致角膜上皮迁移障碍和愈合延迟;(3) 睑板腺:高糖下自噬因子异常可能促炎,而 PPAR γ 参与自噬调节与睑板腺分化,且 PPAR γ 和 Sirt1 在泪腺中下调^[31],推测“自噬-脂代谢-氧化应激”耦联失调,但直接证据不足。

1.7 内质网应激与氧化应激的交互作用 糖尿病中内质网应激和氧化应激构成交互网络推动并发症^[32]。生理状态下内质网应激经未折叠蛋白反应维持蛋白稳态,而持续高糖等刺激可使其转向促凋亡和促炎反应。

1.7.1 角膜组织中内质网应激的作用节点 ROS 激活 NF- κ B,内质网应激标志物(C/EBP homologous protein, CHOP)经 GADD34 和内质网氧化还原酶 1 α 促进线粒体超氧化物产生,形成正反馈^[33]。基于糖尿病动物模型和体外细胞实验发现^[34],高糖诱导的内质网应激可损害角膜内皮线粒体生物能,并通过上调导向配体 3 (slit guidance ligand 3, SLIT3)及其受体 ROBO4 抑制角膜上皮细胞增殖、迁移和神经再生^[35]。这提示该交互作用在角膜中至少涉及线粒体损伤和 SLIT3-ROBO4 信号异常两个节点。

1.7.2 泪腺组织中内质网应激与线粒体功能障碍的证据 泪腺中 AQP5 缺失诱导内质网扩张和 GRP78/CHOP 升高,伴炎症和脂代谢异常^[36]。外分泌腺分泌细胞对内质网稳态高度依赖^[37]。在氧化应激层面糖尿病泪腺存在线粒体生物能缺陷,靶向抗氧化可改善糖尿病干眼模型^[38]。

1.8 氧化应激的生物标志物评估

1.8.1 氧化损伤产物 泪液和眼表组织中脂质过氧化终产

物 4-HNE 和丙二醛升高^[16, 39],反映眼表脂质结构的氧化损伤。

1.8.2 抗氧化防御系统 SOD、过氧化氢酶(CAT)等酶活性降低^[16],表明眼表抗氧化能力受损。糖尿病小鼠泪腺 PPAR γ 、CAT 和 HO-1 的 mRNA 等下调^[40]伴随氧化应激水平升高,提示 PPAR γ 通路失调可能参与抗氧化缺陷。

1.8.3 氧化和糖化相关酶系统 ROS 生成酶上调介导 ROS 过量产生^[16];AGEs/RAGE 轴加剧 ROS 生成形成正反馈循环^[41]。然而 DDED 患者虽氧化负荷增加、抗氧化防御削弱,但因检测方法与疾病分层差异,其临床阈值仍未统一。

2 靶向氧化应激的整合干预新策略

DDED 治疗需兼顾干眼的共性支持策略与糖尿病的特异性病因干预;后者应在“补水”基础上,同步强化控糖、抗氧化、神经保护及促分泌治疗^[42]。糖尿病相关干眼的治疗策略见表 1,下文将分述中西医治疗进展。

2.1 从替代到靶向的西医综合干预 (1) 促分泌治疗: P2Y2 激动剂地夸磷索钠促进水液和黏蛋白分泌,改善泪腺和结膜杯状细胞功能。RCT 显示其治疗 12 wk 可提高 DDED 患者角膜神经纤维密度,延长泪膜破裂时间^[43-44];联合玻璃酸钠或强脉冲光效果更佳^[45-46]; (2) 抗炎治疗: 环孢素 A 抑制 T 细胞炎症^[47],非甾体抗炎药缓解炎症^[48]。临床研究显示环孢素联合玻璃酸钠可降低泪液 IL-6 和 MMP-9 并改善神经形态和密度^[47]。动物模型研究提示福辛普利、非诺贝特分别经 TLR4/NF- κ B/NLRP3^[49]和 cGAS-STING 通路^[50]抗炎。自体血清和富血小板血浆兼具抗炎、修复和神经保护^[51-52],山奈酚通过抑制角膜上皮细胞中白细胞介素和肿瘤坏死因子 α 等细胞因子的表达而抗炎^[53]; (3) 抗氧化与神经保护: α -硫辛酸、绿原酸、分子氢等清除 ROS 或激活抗氧化通路^[54-57]。绿原酸经 PI3K/AKT/FoxO3 可能保护泪腺上皮^[56];黄芩苷抑制 PERK/TXNIP/NLRP3 通路减轻糖尿病干眼模型炎症反应^[58]。小牛血清提取物和局部阿片受体阻断剂促进神经和上皮修复^[59-60]。多数证据来自动物或细胞实验,仍需大样本验证; (4) 全身性干预与新兴递送系统:细胞实验提示二甲双胍保护睑板腺上皮^[61];动物研究表明益生菌经“肠-眼轴”改善 T2DM 小鼠干眼^[62]。纳米脂质载体等可改善药物眼表滞留和生物利用度,并在糖尿病干眼研究中显示潜力^[63]; (5) 物理治疗:强脉冲光、热敷和睑板腺按摩可改善睑板腺功能和泪膜脂质层质量^[46],但对神经及泪腺损伤作用有限。

2.2 中医治疗的整体调节和多靶点干预 (1) 中西医结合治疗:中医治疗从“证型-病机-氧化应激节点”阐述。气阴两虚证用生脉散加味,改善糖脂代谢和炎症状态降低氧化应激负荷^[64];阴虚热盛证用二冬消渴方^[65],动物研究提示其调控 PPAR γ /mTOR 通路促进泪腺自噬^[66]。川陈皮素激活 CFTR 促泪腺分泌^[67],黄芩苷抑制 PERK/TXNIP/NLRP3 通路抗炎^[58]。小样本临床研究显示芪明颗粒可促进角膜上皮修复^[68]; (2) 局部外治和针灸:前瞻性对照研究显示中药熏蒸降低泪液 IL-1 β 、MCP-1 和脂质过氧化物水平^[69],其作用可能与减轻炎症和脂质过氧化有关。电针调控 TREM2、TLR4 和 P2X7R-NLRP3 等神经免疫通路,减轻糖尿病干眼动物模型的角膜炎症和眼表感觉异常^[70-72]。以上研究表明中医药通过“抗氧化-抗

表 1 糖尿病相关干眼的治疗策略

治疗策略类别	主要作用靶点	对应病理机制环节	代表药物/方法	证据等级	作用机制简述
替代与促分泌治疗	泪腺、杯状细胞	泪液/黏蛋白不足	地夸磷索钠 ^[43-46] 、玻璃酸钠 ^[45]	B 级	激活 P2Y2 促分泌 ^[43] ; 补充泪膜成分
抗炎与免疫调节	免疫细胞、炎症通路	介质释放、炎症浸润	环孢素 A ^[47] 、非甾体抗炎药 ^[48] 、富血小板血浆、自体血清 ^[51-52] ，福辛普利 ^[49] 、非诺贝特 ^[50]	A-B 级	抑制 T 细胞 ^[47] 、前列腺素 ^[48] ; 提供生长因子, 兼具抗炎、修复及神经保护作用 ^[51-52] ; 下调 TLR4/NF-κB/NLRP3 ^[49] 、抑制 cGAS-STING ^[50]
抗氧化治疗	氧化还原系统	ROS 过量、抗氧化下降	α-硫辛酸 ^[54-55] 、绿原酸 ^[56] 、分子氢 ^[57] 、山奈酚 ^[53] 、线粒体靶向抗氧化剂 ^[38]	B-C 级	清除 ROS ^[54-55] , 激活 PI3K/AKT/FoxO3, 减轻氧化损伤 ^[56] ; 纳米递送等靶向抗氧化剂为前沿策略 ^[38,53,57]
神经保护与修复	角膜神经、施万细胞	角膜神经损伤、反射中断	自体血清 ^[51] 、小牛血清去蛋白提取物 ^[59] 、阿片受体阻断剂 ^[60]	B-C 级	提供神经营养因子、促轴突再生 ^[41, 59] ; 恢复角膜敏感性和分泌 ^[60]
全身性干预与代谢调节	全身代谢、肠-眼轴、睑板腺	高糖氧化应激、睑脂异常、全身炎症	二甲双胍 ^[61] 、益生菌 ^[62] 、纳米脂质载体 ^[63]	B-C 级	改善胰岛素抵抗与肠道菌群、减少氧化应激与炎症向眼表扩散 ^[61-62] ; 提升药物递送递药效率 ^[63]
中医整体调节	多靶点(气阴两虚等)	神经-免疫-上皮失衡	生脉散加味 ^[64] 、二冬消渴方 ^[65-66] 、川陈皮素 ^[67] 、黄芩苷 ^[58] 、针灸 ^[70-72] 、雾化 ^[69] 、芪明颗粒 ^[68]	B-C 级	益气养阴、清热活血, 控糖、改善胰岛素抵抗、减轻炎症 ^[64-65] ; 调节 PI3K/AKT/mTOR ^[66] 、抑制 NLRP3 ^[58,72] 。激活 CFTR 促分泌 ^[67] 。抑制 PERK/TXNIP/NLRP3 通路抗炎 ^[58] ; 芪明颗粒促角膜修复 ^[68]
物理与器械治疗	睑板腺、泪膜脂质层	睑脂分泌异常、泪膜蒸发过强	强脉冲光 ^[46] 、热敷按摩	B 级	改善睑板腺功能与脂质层质量 ^[46]

注:证据强度说明:A 级=系统综述/荟萃分析或较高质量 RCT;B 级=临床观察、小样本 RCT 或真实世界研究;C 级=动物实验、细胞实验和机制探索;D 级=专家共识、叙述性综述或间接证据。

炎-调自噬-促修复”多靶点发挥作用,但仍需 RCT 验证。
3 小结

本文梳理了 DDED 在氧化应激框架下的病理机制和治疗策略。提出高血糖所致的氧化还原稳态失衡是其核心。与既往研究^[48,68]相比,本文将角膜神经、泪腺、睑板腺、屏障系统、自噬和内质网应激纳入“氧化应激-眼表损伤”框架,并对应中西医干预节点进行分析。然而目前该领域仍存不足:(1)角膜神经损伤与泪腺、睑板腺功能障碍的时序因果关系尚不明确,横断面证据无法区分神经退变是始动事件抑或多组织同步受损;(2)生物标志物的临床转化面临困境,泪液氧化损伤产物与抗氧化酶活性因检测方法各异,尚未统一,无法建立 DDED 特异性诊断标准;(3)治疗证据与机制衔接存在缺口,抗氧化剂及多数中药方剂的疗效多源于动物实验,缺乏系统研究。

综上,氧化应激通过多通路驱动 DDED 发生发展,炎症正反馈与自噬及内质网应激障碍构成其持续恶化的核心;抗氧化、神经保护等多靶点干预虽展现协同潜力,但仍需深入研究其机制为求更精准的治疗策略。未来应聚焦纵向时序研究、标准化泪液检测体系 and 高质量 RCT 以明确最优治疗方案。

利益冲突声明:本文不存在利益冲突。

作者贡献声明:努衣曼·塞买提论文选题,文献检索,资料整理,初稿撰写与修改;高云仙选题指导,论文框架设计,重要学术内容修改及终稿审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

[1] Lv HB, Li AL, Zhang XB, et al. Meta-analysis and review on the changes of tear function and corneal sensitivity in diabetic patients. *Acta Ophthalmol*, 2014,92(2):e96-e104.

[2] Huang RJ, Su CY, Fang LJ, et al. Dry eye syndrome: comprehensive etiologies and recent clinical trials. *Int Ophthalmol*, 2022, 42(10):3253-3272.

[3] Zhou QJ, Yang LL, Wang Q, et al. Mechanistic investigations of diabetic ocular surface diseases. *Front Endocrinol*, 2022,13:1079541.

[4] 谭思文, 梁荣斌. 糖尿病性角膜病变的研究进展. *眼科学报*, 2022,37(1):65-71.

[5] 龚小琪, 冯娇娇, 韩毅博, 等. 晚期糖基化终末产物在眼部疾病中的作用研究进展. *国际眼科杂志*, 2025,25(6):906-911.

[6] 江敏烨, 王绮韵, 何圣玉, 等. 糖尿病性干眼的发病机制和治疗研究进展. *眼科新进展*, 2024,44(11):914-919.

[7] 赵秀秀. AGEs 在糖尿病相关干眼中的作用及机制研究. *天津医科大学*, 2023.

[8] 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.

[9] Babizhayev MA, Stokov IA, Nosikov VV, et al. The role of oxidative stress in diabetic neuropathy: generation of free radical species in the glycation reaction and gene polymorphisms encoding antioxidant enzymes to genetic susceptibility to diabetic neuropathy in population of type I diabetic patients. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 71 (3) : 1425–1443.

[10] 杨铭俊. 2 型糖尿病患者角膜敏感度及干眼的相关性分析. 福建医科大学, 2022.

[11] 李科军, 牛佳琳, 樊芳, 等. 血糖水平对 2 型糖尿病干眼患者眼表的影响. *河北医药*, 2022,44(18) :2776–2779.

[12] 陈健聪, 叶佳成, 周维, 等. 2 型糖尿病周围神经病变与干眼的关系. *中国实验诊断学*, 2022,26(11) :1633–1636.

[13] Yang Y, Zhao B, Wang YZ, et al. Diabetic neuropathy: cutting-edge research and future directions. *Sig Transduct Target Ther*, 2025, 10(1) :132.

[14] 王灿宇, 杨锐煜, 邵毅, 等. 氧化应激在眼部疾病中的作用机制及治疗策略研究. *眼科新进展*, 2025,45(3) :247–252.

[15] 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.

[16] Navel V, Sapin V, Henrioux F, et al. Oxidative and antioxidative stress markers in dry eye disease: a systematic review and meta-analysis. *Acta Ophthalmol*, 2022,100(1) :45–57.

[17] Guo Q, Huang GN, Li WT, et al. Topical NAMPT activation restores mitophagic flux to rescue diabetic keratopathy *via* the NAD⁺/PINK1 pathway. *Cell Commun Signal*, 2026,24(1) :228.

[18] Guo YL, Zhang HJ, Zhao ZY, et al. Hyperglycemia induces meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2022,63(1) : 30.

[19] Hao YR, Wu BG, Feng J, et al. Relationship between type 2 diabetes mellitus and changes of the lid margin, meibomian gland and tear film in dry eye patients: a cross–sectional study. *Int Ophthalmol*, 2025,45(1) :261.

[20] Vallabh NA, Romano V, Willoughby CE. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in corneal disease. *Mitochondrion*, 2017, 36:103–113.

[21] Jiang QW, Kaili D, Freeman J, et al. Diabetes inhibits corneal epithelial cell migration and tight junction formation in mice and human *via* increasing ROS and impairing Akt signaling. *Acta Pharmacol Sin*, 2019,40(9) :1205–1211.

[22] Li S, Lu ZY, Huang Y, et al. Anti – oxidative and anti – inflammatory micelles: break the dry eye vicious cycle. *Adv Sci (Weinh)*, 2022,9(17) :e2200435.

[23] Blaser H, Dostert C, Mak TW, et al. TNF and ROS crosstalk in inflammation. *Trends Cell Biol*, 2016,26(4) :249–261.

[24] Cejka C, Cejkova J. Oxidative stress to the Cornea, changes in corneal optical properties, and advances in treatment of corneal oxidative injuries. *Oxid Med Cell Longev*, 2015:591530.

[25] 牛佳琳, 李焕丽, 张茵, 等. 2 型糖尿病患者干眼症发生的影响因素分析. *现代中西医结合杂志*, 2024,33(19) :2660–2664,2738.

[26] 王亚尼, 周庆军, 谢立信. 自噬溶酶体途径缺陷与糖尿病性眼表病变关系的研究进展. *中华实验眼科杂志 (中英文)*, 2025, 43(3) :283–288.

[27] Rovira-Llopis S, Bañuls C, Diaz-Morales N, et al. Mitochondrial dynamics in type 2 diabetes: Pathophysiological implications. *Redox Biol*, 2017,11:637–645.

[28] Zoukhri D, Fix A, Alroy J, et al. Mechanisms of murine lacrimal gland repair after experimentally induced inflammation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008,49(10) :4399–4406.

[29] Srinivasan S, Thangavelu M, Zhang LW, et al. iTRAQ quantitative proteomics in the analysis of tears in dry eye patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012,53(8) :5052–5059.

[30] Alves M, Calegari VC, Cunha DA, et al. Increased expression of advanced glycation end–products and their receptor, and activation of nuclear factor kappa–B in lacrimal glands of diabetic rats. *Diabetologia*, 2005,48(12) :2675–2681.

[31] Mu PY. PPAR γ : the dominant regulator among PPARs in dry eye lacrimal gland and diabetic lacrimal gland. *Int J Ophthalmol*, 2020, 13(6) :860–869.

[32] He Z, Liu Q, Wang Y, et al. The role of endoplasmic reticulum stress in type 2 diabetes mellitus mechanisms and impact on islet function. *PeerJ*, 2025,13:e19192.

[33] Chen XY, Shi CR, He MH, et al. Endoplasmic reticulum stress: molecular mechanism and therapeutic targets. *Sig Transduct Target Ther*, 2023,8(1) :352.

[34] Chen C, Zhang B, Xue JF, et al. Pathogenic role of endoplasmic reticulum stress in diabetic corneal endothelial dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2022,63(3) :4.

[35] Chen R, Wang Y, Zhang ZZ, et al. The role of SLIT3–ROBO4 signaling in endoplasmic reticulum stress – induced delayed corneal epithelial and nerve regeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2024, 65(5) :8.

[36] Hu SH, Di GH, Cao X, et al. Lacrimal gland homeostasis is maintained by the AQP5 pathway by attenuating endoplasmic reticulum stress inflammation in the lacrimal gland of AQP5 knockout mice. *Mol Vis*, 2021,27:679–690.

[37] 金洁, 侯佳奇, 薛鸾. 原发性干燥综合征与未折叠蛋白反应. *医学研究杂志*, 2021,50(12) :17–20,54.

[38] 洪佳旭, 徐建江, 周旭娇. 关注干眼抗氧化治疗及其新药研究. *中华实验眼科杂志*, 2022,40(12) :1119–1124.

[39] Wakamatsu TH, Dogru M, Matsumoto Y, et al. Evaluation of lipid oxidative stress status in Sjögren syndrome patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013,54(1) :201–210.

[40] Wang J, Chen SP, Zhao XX, et al. Effect of PPAR γ on oxidative stress in diabetes-related dry eye. *Exp Eye Res*, 2023,231:109498.

[41] Yagihashi S, Mizukami H, Sugimoto K. Mechanism of diabetic neuropathy: Where are we now and where to go? *J Diabetes Investig*, 2011,2(1) :18–32.

[42] Wolffsohn JS, Benítez-Del-Castillo JM, Loya-Garcia D, et al. TFOS DEWS III: diagnostic methodology. *Am J Ophthalmol*, 2025,279: 387–450.

[43] Chen JY, Chen YM, Qin GH, et al. A protocol for a single center, randomized, controlled trial comparing the clinical efficacy of 3% diquafosol and 0.1% hyaluronic acid in diabetic patients with dry eye disease. *Trials*, 2023,24(1) :803.

[44] Chen JY, Zhang Y, Yu SL, et al. The impact of 3% diquafosol ophthalmic solution on tear film and corneal nerve density in patients with diabetes and dry eye disease: a randomized controlled study. *Ophthalmol Ther*, 2025,14(10) :2527–2541.

[45] 马飞. 3%地夸磷索钠滴眼液联合 0.1%玻璃酸钠滴眼液治疗糖尿病干眼的短期疗效. 广西医科大学, 2022.

[46] 要青清, 薛佳佳, 宗志峰. 地夸磷索钠联合强脉冲光治疗在糖尿病相关干眼症中的应用. *中国现代医学杂志*, 2025,35(18) : 60–66.

[47] 史灿灿, 刘昕舒, 陈舒文, 等. 0.05%环孢素滴眼液 (II) 联合玻璃酸钠滴眼液治疗糖尿病合并中重度干眼. *国际眼科杂志*, 2025, 25(6) :886–893.

[48] 刘敏, 黄煜, 邓吉安. 人工泪液凝胶联合双氯芬酸钠滴眼液治疗 2 型糖尿病性干眼症临床研究. *皖南医学院学报*, 2022,41(5) : 464–467.

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

[50] Sun X, Zhang JY, Li XX, et al. Fenofibrate inhibits activation of cGAS-STING pathway by alleviating mitochondrial damage to attenuate inflammatory response in diabetic dry eye. *Free Radic Biol Med*, 2025, 235:364–378.

[51] Jongkhajornpong P, Lekhanont K, Rattanasiri S, et al. Comparison of corneal epitheliotropic factors of undiluted autologous platelet-rich plasma and autologous serum eye drops for dry eye disease. *Ophthalmol Ther*, 2025, 14(2):363–377.

[52] Sun SS, Zong W, Jiang L, et al. Protective effects and mechanisms of lactoferrin and HIF-1 α on dry eye syndrome in mice. *Exp Eye Res*, 2025, 255:110339.

[53] 管文雪, 孙遥遥, 赵明威. 山奈酚在眼部疾病治疗中的应用研究进展. *中华实验眼科杂志(中英文)*, 2025(8):745–748.

[54] Roszkowska AM, Spinella R, Oliverio GW, et al. Effects of the topical use of the natural antioxidant alpha-lipoic acid on the ocular surface of diabetic patients with dry eye symptoms. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2022, 27(7):202.

[55] Mateo Orobia AJ, Benítez del Castillo JM, Calonge M, et al. A narrative literature review about alpha-lipoic acid role in dry eye and ocular surface disease. *Acta Ophthalmol*, 2025, 103(6):e346–e363.

[56] Tang Y, Zhong Y, Shi J, et al. Chlorogenic acid attenuates oxidative damage in rat lacrimal gland epithelial cells *via* PI3K/AKT/FoxO3 signaling: network pharmacology and experimental evidence. *Sci Rep*, 2025, 15:19058.

[57] Li SY, Xue RY, Wu H, et al. Novel role of molecular hydrogen: the end of ophthalmic diseases? *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023, 16(11):1567.

[58] Wang RQ, Dong CX, Chen Y, et al. Baicalin ameliorates inflammation response in diabetic dry eye models through the inhibition of the PERK/TXNIP/NLRP3 pathway. *Exp Eye Res*, 2025, 258:110487.

[59] 倪晓凤, 杨春松, 刘燕, 等. 小牛血清去蛋白提取物治疗糖尿病并发症有效性和安全性的系统评价. *中国循证医学杂志*, 2022, 22(2):202–210.

[60] Diaz D, Sassani JW, Zagon IS, et al. Reversal of diabetic dry eye by topical opioid receptor blockade follows dual pathways. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2025, 66(3):24.

[61] Rescher L, Singh S, Zahn I, et al. Effect of metformin on meibomian gland epithelial cells: implications in aging and diabetic dry eye disease. *Life (Basel)*, 2024, 14(12):1682.

[62] Dai SR, Long JF, Han WT, et al. Alleviative effect of probiotics and prebiotics on dry eye in type 2 diabetic mice through the gut-eye axis. *Ocul Surf*, 2025, 36:244–260.

[63] Gúlias-Cañizo R, Limón-Zurita PA, Ceja-Martínez J, et al. Effect of a nano-sized lipid-based eye drop on diabetic dry eye. *Biomedicines*, 2025, 13(4):763.

[64] 朱晓燕, 徐清妍, 郑玛丽, 等. 生脉散加味联合玻璃酸钠滴眼液治疗气阴两虚型2型糖尿病性干眼症的临床效果. *临床合理用药*, 2024, 17(32):137–140.

[65] 孙心怡, 姬慧杰, 石李, 等. 二冬消渴方治疗阴虚热盛型2型糖尿病性干眼的临床疗效及对血清 IL-17、IL-1 β 的影响. *南京中医药大学学报*, 2024, 40(3):302–308.

[66] 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.

[67] 王珏, 张婕, 王卓欣, 等. 川陈皮素通过激活囊性纤维化跨膜传导调节因子(CFTR)治疗小鼠2型糖尿病干眼的实验研究. *眼科新进展*, 2025, 45(1):15–21.

[68] 皮百木, 王峰, 李娟. 芪明颗粒联合玻璃酸钠治疗糖尿病性干眼症临床研究. *新中医*, 2021, 53(8):67–69.

[69] 夏晶晶, 李学永, 刘锐, 等. 自拟知柏地黄方雾化熏蒸治疗糖尿病性白内障术后干眼的效果观察. *国际眼科杂志*, 2025, 25(10):1708–1712.

[70] 万咪咪, 傅张倚天, 何璐平, 等. 基于 TREM2 介导的炎症信号通路观察电针缓解2型糖尿病干眼大鼠眼表感觉异常的作用机制. *眼科新进展*, 2024, 44(4):258–263.

[71] 傅张倚天, 万咪咪, 赖思华, 等. 电针通过调控 TLR4 介导的炎症信号通路改善糖尿病干眼大鼠角膜炎症的机制研究. *眼科新进展*, 2024, 44(1):24–29.

[72] Wan MM, Fu ZY, Jin T, et al. Electroacupuncture regulates the P2X7R-NLRP3 inflammatory cascade to relieve decreased sensation on ocular surface of type 2 diabetic rats with dry eye. *Purinergic Signal*, 2025, 21(4):651–666.