

# 干眼的炎症反应机制及抗炎治疗研究进展

王萍萍<sup>1</sup>, 蒋凡<sup>1</sup>, 李思敏<sup>1</sup>, 闫东霞<sup>1</sup>, 程娟<sup>2</sup>

引用: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.

基金项目:山西省中医药管理局科研课题(No.2023ZYA027)  
作者单位:<sup>1</sup>(030619)中国山西省晋中市,山西中医药大学第一临床学院;<sup>2</sup>(030002)中国山西省太原市,山西省眼科医院  
作者简介:王萍萍,在读硕士研究生,住院医师,研究方向:中医药防治眼科疾病。  
通讯作者:程娟,硕士,主任医师,中医眼科主任,硕士研究生导师,研究方向:临床眼科.1824457968@qq.com  
收稿日期:2024-06-23 修回日期:2025-01-16

## 摘要

近年来,干眼患病率逐步增加,已成为最常见的眼表疾病之一。炎症反应是干眼发病的病理基础,这一过程中参与的炎症介质和炎症信号通路多种多样,因此抗炎治疗是预防控制干眼的基础治疗。文章总结了干眼发生发展过程中经典炎症因子:白细胞介素、肿瘤坏死因子、基质金属蛋白酶、趋化因子、细胞黏附因子;相关炎症信号转导通路:MAPKs通路、NF-κB通路、Wnt通路、TLR通路;目前一线推荐抗炎治疗药物:糖皮质激素、免疫抑制剂、非甾体类抗炎药和中医抗炎治疗的作用机制及相关指标的水平变化,以期系统地了解干眼的炎症反应机制及治疗前景。  
关键词:干眼;炎症因子;炎症信号通路;抗炎  
DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2025.3.18

## Advances in inflammatory response mechanism and anti-inflammatory treatment with dry eye disease

Wang Pingping<sup>1</sup>, Jiang Fan<sup>1</sup>, Li Simin<sup>1</sup>, Yan Dongxia<sup>1</sup>, Cheng Juan<sup>2</sup>

Foundation item: Scientific Research Topics of Shanxi Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine (No. 2023ZYA027)

<sup>1</sup>The First Clinical College of Shanxi University of Traditional Chinese Medicine, Jinzhong 030619, Shanxi Province, China;

<sup>2</sup>Shanxi Eye Hospital, Taiyuan 030002, Shanxi Province, China

Correspondence to: Cheng Juan. Shanxi Eye Hospital, Taiyuan 030002, Shanxi Province, China. 1824457968@qq.com

Received:2024-06-23 Accepted:2025-01-16

## Abstract

• In recent years, the incidence of dry eye disease (DED) is increasing, positioning it as one of the most prevalent diseases affecting the ocular surface. Inflammatory response is the pathological basis of DED, involving

various inflammatory mediators and inflammatory signaling pathways. Consequently, anti-inflammatory treatment emerges as a fundamental strategy for preventing and managing DED. This review summarizes the classic inflammatory factors involved in the development and progression of DED, including interleukins, tumor necrosis factor, matrix metalloproteinases, chemokines, and cell adhesion molecules. It also discusses the relevant inflammatory signaling pathways: the MAPKs pathway, NF-κB pathway, Wnt pathway and TLR pathway. Additionally, this review addresses the mechanisms of action and alterations in relevant biomarkers associated with current first-line recommended anti-inflammatory therapies, including corticosteroids, immunosuppressants, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and traditional Chinese medicine approaches to inflammation management. This comprehensive overview aims to enhance understanding of the inflammatory mechanisms underlying DED while exploring future therapeutic prospects.

• KEYWORDS: dry eye disease; inflammatory factors; inflammatory signaling pathways; anti-inflammation

Citation: Wang PP, Jiang F, Li SM, et al. Advances in inflammatory response mechanism and anti-inflammatory treatment with dry eye disease. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2025, 25(3):440-445.

## 0 引言

随着生活方式变化如长时间使用电子设备以及空调环境的普及,环境污染和气候的改变,随着人口老龄化的加剧,干眼的患病率呈不断上升趋势,资料表明我国干眼的发病率为21%-30%,医疗机构门诊就诊的干眼患者占眼科总就诊人数的30%以上<sup>[1]</sup>。干眼患者常有眼部干涩、异物感、灼热感、视物模糊、疲劳、畏光等主观感觉,甚至会出现如焦虑、睡眠障碍、疲乏、抑郁等相关的心理障碍,已经成为影响国民健康和生活质量的重要问题<sup>[2]</sup>。

2017年国际干眼组织指出干眼的发病机制尤为复杂,眼表炎症反应为干眼发病机制中最为关键的环节,慢性炎症通过刺激眼表细胞,导致眼部组织损伤和免疫反应的异常,而这些改变可进一步诱发眼表损害,并启动炎症级联反应<sup>[3]</sup>。《中国干眼专家共识:定义和分类(2020年)》<sup>[4]</sup>提出:干眼为多因素引起的慢性眼表疾病,是由泪液的质量及动力学异常导致的泪膜不稳定或眼表微环境失衡,可伴有眼表炎性反应、组织损伤及神经异常,造成眼部多种不适症状和(或)视功能障碍。与传统定义相比,眼表炎症在干眼中的作用成为更重要的焦点。有学者总结了干眼的免疫机制,但主要侧重探究获得性免疫在干眼

中的启动与维持过程<sup>[5]</sup>,还有许多新的关于干眼的炎症反应机制研究,尤其是研究干眼启动眼表炎症后某条信号通路的转导机制及其上下游因子水平的变化,因此本文整理了与干眼相关的炎症因子,炎症信号转导通路及目前中西医对干眼的抗炎治疗研究进展。

## 1 炎症因子

**1.1 白细胞介素** 白细胞介素(interleukin, IL)是一类由多种免疫细胞合成与分泌的蛋白质分子,属于细胞因子的一种,对于维持免疫系统的平衡和应对感染、炎症以及其他疾病具有至关重要的作用。Roda等<sup>[6]</sup>在干眼与泪液细胞因子水平的Meta分析中对比342例干眼患者和205名健康人群泪液中的炎症介质,结果显示IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8浓度显著增高,说明IL在眼表上皮的表达是干眼炎症反应的关键。IL-1 $\beta$ 通过与角膜上皮细胞表面的受体结合,激活核因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)等复杂的信号转导通路。这些通路的激活会导致细胞内信号传导的改变,进而诱导角膜上皮细胞发生凋亡。IL-1 $\beta$ 还能通过促进炎症细胞的浸润和释放炎症介质,间接导致角膜上皮细胞的损伤和凋亡,因此干眼患者泪液中IL-1 $\beta$ 呈现高表达,且其水平与泪膜破裂时间(break-up time of tear film, BUT)值、荧光素角膜染色(fluorescein, FL)评分均显著相关<sup>[7-9]</sup>。IL-6是促炎症细胞因子家族的成员,可诱导多种与急性炎症有关的蛋白质的表达,IL-6失调可导致炎症和自身免疫性疾病以及癌症的发展<sup>[10]</sup>。李守燕<sup>[11]</sup>研究发现干眼患者血清和泪液中IL-1 $\beta$ 、IL-6水平越高BUT值和泪液分泌试验(Schirmer I test, S I t)值越低,FL评分越高,因此IL-1 $\beta$ 、IL-6水平均与干眼严重程度呈正相关。IL-8具有中性粒细胞趋化活性,能够释放炎症介质,而IL-8的产生通常受到其他细胞因子和炎症介质的调节,因此促炎症介质亦可刺激角膜上皮诱导IL-8的释放加重眼表炎症,并且有研究表明干眼患者的泪液中可检测到高浓度的IL-8,IL-8与干眼症状评分、FL呈正相关( $r=0.576, P<0.05; r=0.376, P<0.05$ ),与BUT、S I t呈负相关( $r=-0.937, P<0.05; r=-0.873, P<0.05$ )<sup>[8,12-13]</sup>。此外IL-17的相关调节会影响各种眼表炎症性疾病中结膜和角膜上皮屏障功能,IL-17 mRNA的表达与干眼程度呈正相关<sup>[14-15]</sup>。除上述因子外,目前发现与干眼相关的炎症介质还包括IL-2、IL-4、IL-5、表皮生长因子、乳铁蛋白、转化生长因子等,在干眼患者眼表均可以检测到这些炎症因子的变化<sup>[16]</sup>。因此IL与干眼的发病密切相关,一方面干眼患者的角结膜屏障功能受到IL的调控,另一方面IL的水平受到干眼的严重程度的影响。当患者出现干眼时,眼表IL的表达增多诱导更多的炎症介质释放,加重眼表炎症反应。而眼表炎症反应又能够刺激IL的进一步表达使其在眼表中的水平上升。

**1.2 肿瘤坏死因子** 肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)是一种能促进中性粒细胞吞噬、杀伤和抑制肿瘤细胞,同时具有抗感染作用,促进细胞增殖和分化,参与多种自身免疫病的病理过程的单核因子,被认为是炎症的主要调节因子和细胞因子网络中的关键参与者。对于干眼患者结膜进行细胞学分析证明,慢性炎症会导致结膜病理改变,如鳞状化生和杯状细胞丢失。干眼小鼠模型显示,肿瘤坏死因子阻滞剂(TNF $\alpha$ )有效地抑制了泪腺和角膜炎症,能够促进泪液产生并恢复杯状细胞<sup>[17]</sup>。有研究者发

现干眼患者结膜细胞的TNF- $\alpha$  mRNA显著上调,与BUT水平和S I t结果呈显著负相关,这表明TNF- $\alpha$ 在干眼的发生和发展中起重要作用<sup>[18]</sup>。Kelagere等<sup>[19]</sup>利用遗传和药理学方法,研究老龄化相关干眼,重点探讨了TNF在眼表和泪腺炎症中的作用,研究结果显示老年人泪腺中TNF的蛋白和mRNA水平显著增加。

**1.3 基质金属蛋白酶** 基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)是一类能够降解基质蛋白的酶类,参与调节细胞外基质的组织修复和重塑过程,在肿瘤转移、血管生成和炎症反应等生理和病理过程中发挥重要作用。Seo等<sup>[20]</sup>研究结果显示干眼患者泪液及干眼小鼠角膜上皮和泪液中MMPs,尤其是MMP-9,其浓度和活性明显上升。已证明泪液的高渗性能够触发角膜表面激活蛋白激酶(stress-activated protein kinase, SAPK)信号级联,SAPK信号导致MMP-9从角膜上皮细胞中释放,从而引发炎症、泪液分泌功能障碍和角膜上皮损伤<sup>[21]</sup>。并且由于眼表细胞大量分泌MMP-2会损伤角膜上层细胞,因此通过有效措施抑制干眼患者血清MMP-2表达,能够明显改善干眼治疗效果<sup>[22]</sup>。古丽努尔·买买提等<sup>[23]</sup>研究也证实随着干眼患者血清MMP-2的水平升高,BUT值降低,而眼表疾病指数、主观症状评分值增高。以上研究结果均提示血清MMP-2在干眼疾病进展中具有重要作用,是干眼发生的危险因素之一。

**1.4 趋化因子** 趋化因子(chemotactic)是一类具有化学活性的细胞因子,它们是一组小分子活性肽,能够引导白细胞向特定方向进行迁移,并调节免疫细胞在体内的分布,这些因子主要由中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞、T淋巴细胞和B淋巴细胞表达,眼部的组织细胞和免疫活性细胞也能产生多种趋化因子<sup>[24-26]</sup>。Wang等<sup>[27]</sup>研究证实干眼患者角膜中趋化因子受体7(chemokine receptor 7, CCR7)、趋化因子配体19(C-C motif ligand 19, CCL19)、趋化因子配体21(C-C motif ligand 21, CCL21)的mRNA表达和成熟树突状细胞(dendritic cells, DCs)的数量显著增加,说明成熟抗原提呈细胞(antigen presenting cells, APCs)是在CCR7-CCL19、CCR7-CCL21的作用下完成迁移和归巢从而促进炎症因子释放。Gulati等<sup>[28]</sup>研究也指出,干眼患者角膜上皮细胞表面CCR5的表达显著上调( $P<0.001$ ),因此与眼表疾病密切相关。王霖杰等<sup>[24]</sup>对比研究发现,干眼患者的泪液中CCL19和CCL21的表达显著高于正常人,并且与眼表疾病指数(ocular surface disease index, OSDI)和FL呈正相关,而与BUT和S I t呈负相关。此外,CCL19对于干眼的诊断灵敏度为0.97,特异度为0.92;而CCL21的诊断灵敏度为0.94,特异度为0.92。因此,泪液中的CCL19和CCL21在干眼的诊断中具有潜在的价值。

**1.5 细胞黏附因子** 细胞黏附因子(cell adhesion molecule, CAM)是通过结合细胞外基质的成分来增强细胞迁移的表面分子,这些物质会促进免疫细胞在干眼患者眼表的渗透<sup>[29]</sup>。Gao等<sup>[30]</sup>研究表明,细胞间黏附分子-1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)在免疫性眼部炎症中起着关键作用,ICAM-1不仅是一种黏附因子,还作为一种信号分子,通过其独特的传递方式在不同细胞类型中分布来传递信息。ICAM-1的表达不仅在促进浸润性炎症细胞向眼部组织迁移中发挥重要作用,还直接或间接地调节眼部上皮细胞的生理功能,使其更容易受



到免疫介导的眼部炎症的影响。

由上可知,当眼表炎症反应启动时,各类型的炎症因子包括白细胞介素、肿瘤坏死因子、基质金属蛋白酶、趋化因子、细胞黏附因子水平均显著上升,炎症因子水平的上升又会进一步加剧眼表环境的损害,因此炎症因子的上升水平与干眼的严重程度呈正相关,在未来也许可以作为诊断干眼生物学指标。

## 2 相关免疫炎症信号转导通路

目前干眼相关的免疫炎症通路研究主要集中在丝裂原活化蛋白激酶信号转导通路(mitogen-activated protein kinases, MAPKs)、核因子- $\kappa$ B 信号转导通路(nuclear transcription factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)、Wnt 信号转导通路、Toll 样受体(Toll-like receptor, TLRs)信号转导通路。

**2.1 MAPKs 信号转导通路** MAPKs 是一条至关重要的细胞信号传导途径,在细胞应激反应中扮演关键角色,它参与了多种疾病的发生和进展,是机体对应激和炎症刺激做出反应的主要信号传递通路<sup>[31]</sup>。体外试验和动物模型研究皆显示<sup>[32]</sup>,该信号通路在干眼的发病过程中起着重要作用,干眼的多种诱发因素皆可能导致泪液和眼表组织中的炎症因子水平升高,激活 MAPKs 信号通路,随后可进一步促使炎症因子如 IL-1 $\beta$ 、IL-6、MMP-3 以及某些生长因子水平升高,形成恶性循环。彭晓芳等<sup>[33]</sup>对去势后雄兔结膜中 p38-MAPK 表达进行比较,发现去势雄兔干眼模型组结膜中可见大量 p38-MAPK 阳性表达,说明 p38-MAPK 与干眼密切相关。用 p38-MAPK 抑制剂治疗重度干眼小鼠能逆转眼表上皮细胞的异常分化改善角膜缘干细胞功能障碍,此外将 p38-MAPK 抑制剂 SB 203580 注射到干燥综合征小鼠的泪腺中 7 d 可显著增加小鼠泪液产生<sup>[34]</sup>,说明 p38-MAPK 信号通路被激活是干眼发生的重要途径。

**2.2 Wnt 信号转导通路** Wnt 是构成富含半胱氨酸的分泌配体的大家族,通过激活多种细胞内信号级联,控制各种细胞功能,包括增殖、分化、凋亡、迁移等<sup>[35]</sup>。在既往的多项研究中已经发现,Wnt 信号转导通路在角膜上皮细胞的增殖、分化和修复中发挥关键作用。当 Wnt 信号转导通路异常活化时,会导致角膜上皮细胞的功能异常,进而促进眼表鳞状上皮化生的发生,而眼表鳞状上皮化生是许多眼表疾病的最终病理改变,干眼是最常发生鳞状上皮化生的眼病之一<sup>[36-37]</sup>。糖原合成酶激酶-3 $\beta$ (GSK-3 $\beta$ )是 Wnt 信号转导通路中的负调节因子,主要作用是促进  $\beta$ -catenin 的降解,从而抑制 Wnt 信号转导通路的活性。当 Wnt 信号转导通路被激活时,GSK-3 $\beta$  的活性受到抑制, $\beta$ -catenin 蛋白被稳定积累于细胞质中,随后转移至细胞核并与 T 细胞因子/淋巴增强因子结合因子(TCF/LEF)结合促进相关基因的转录<sup>[38-39]</sup>。夏金丹<sup>[40]</sup>通过建立苯扎氯铵(benzalkonium chloride, BAC)诱导的小鼠鳞状上皮化生模型的结果显示干眼模型组角膜上皮 $\beta$ -catenin mRNA 相对表达量为 3.02 $\pm$ 0.40 较正常对照组 1.00 $\pm$ 0.03 表达明显增多,模型组 GSK-3 $\beta$  mRNA 相对表达量 0.24 $\pm$ 0.03 较正常组 1.00 $\pm$ 0.06 表达明显减少,说明在干眼鳞状上皮化生中存在 Wnt 信号转导通路的激活。

**2.3 NF- $\kappa$ B 信号转导通路** NF- $\kappa$ B 是一条重要的转录因子通路,其失衡与炎症、细胞凋亡、应激反应、角膜创伤愈合、血管生成和淋巴管生成等生物学过程均相关,NF- $\kappa$ B 在葡萄膜炎、青光眼和视网膜病变的病理过程中发挥着关

键作用,抑制 NF- $\kappa$ B 活性可以有效抑制相关眼部疾病的进展。已有研究表明泪膜稳态的丧失会导致眼表上皮细胞高渗,从而刺激 NF- $\kappa$ B 信号转导通路和细胞因子的炎症级联反应,最终导致慢性角膜上皮损伤和炎症<sup>[41]</sup>。NF- $\kappa$ B 在角膜和结膜的发育过程中起着重要作用,李英俊等<sup>[42]</sup>的研究结果表明,正常人结膜上皮细胞 TGF- $\beta$  和 NF- $\kappa$ B 的表达主要呈阳性或弱阳性,而糖尿病引起的干眼患者结膜上皮细胞转化生长因子- $\beta$ 1(transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)和 NF- $\kappa$ B 的表达较对照组明显增强,尤其是 NF- $\kappa$ B 的表达更为显著。刘倩宏等<sup>[43]</sup>观察到菊花总黄酮在体外条件下能够使泪腺上皮细胞雄激素受体(AR)和下游后效应蛋白 NF- $\kappa$ B 的表达增加,并且上调 TGF- $\beta$ 1 的表达,在泪腺局部起到抗炎作用。

**2.4 TLR 信号转导通路** Toll 样受体(toll-like receptor, TLRs)是一类广泛存在于哺乳动物细胞内的模式识别受体。一旦与配体结合,它们便能启动信号传递途径,导致促炎细胞因子和趋化因子的产生。TLRs 在人类和小鼠的眼表细胞上表达,能够识别和响应各种微生物和内源性应激配体<sup>[44]</sup>。近年关于眼部 TLRs 的研究显示,TLRs 的表达广泛分布于角膜、结膜、巩膜等多种眼部组织中,一种眼部组织细胞也能表达多样 TLRs<sup>[45]</sup>。Redfern 等<sup>[46]</sup>指出,TLRs 在干眼疾病过程中受到调节,在高渗条件下,TLR4 mRNA 表达增加,而 TLR4 蛋白表达下降;TLR9 mRNA 和蛋白表达均下降,TLR5 无变化。髓样分化因子 88(myeloid differentiation primary response gene 88, MyD88)作为衔接蛋白,在 TLRs 和 IL-1 受体信号通路中发挥着桥梁作用,将接收细胞外信号的蛋白质与细胞内传播信号的蛋白质连接起来,在 Reins 等<sup>[47]</sup>试验中发现缺乏 MyD88 依赖性的 TLR 信号传导可以抑制干眼期间的炎症分子,在 MyD88 缺陷小鼠的眼表组织中 IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-9、TNF- $\alpha$  和 CXCL1 水平均下降,此外还发现干眼小鼠眼表上 TLR2、TLR4 和 TLR9 表达增加,泪腺中的 TLR5 表达也增加。这两项研究均证实了 TLRs 在干眼发病机制中的参与。

炎症信号转导通路与炎症因子能够相互作用,当眼表屏障受到破坏,产生的炎症因子如 IL-6、TNF- $\alpha$  及金属蛋白酶(如 MMP-3、MMP-9)可激活 NF- $\kappa$ B、MAPK 等信号转导通路,从而诱导眼表细胞因子如 IL-1 $\beta$  的表达,进一步激活免疫细胞产生浸润,加重眼表炎症反应。但是一种炎症因子可以同时激活几条炎症信号转导通路,不同炎症信号转导通路也可诱导相同的促炎因子产生,不同信号转导通路间相互作用的效应的机制尚不清楚,还需大量研究来证实。

## 3 干眼的抗炎治疗进展

**3.1 西医抗炎治疗** 由于炎症在干眼发病机制中起着重要作用,因此糖皮质激素、免疫抑制剂(环孢素和 Lifitegrast)及非甾体类抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)被普遍认为是控制这种疾病炎症级联反应的首选用药。

**3.1.1 糖皮质激素** 皮质类固醇激素有多种生物活性,对 T 细胞、B 细胞介导的广泛特异性免疫应答产生抑制机制,皮质类固醇通过与细胞核内的受体(即类固醇受体)结合,形成配体-受体复合物,复合物进入细胞核并抑制促炎细胞因子和趋化因子基因转录,以减少细胞黏附分子表达和刺激淋巴细胞凋亡<sup>[48]</sup>。杨钊等<sup>[49]</sup>将 52 例 104 眼

干燥综合征型干眼患者随机分为观察组和对照组,分别采用0.1%氟米龙滴眼液联合0.3%玻璃酸钠滴眼液和单纯使用0.3%玻璃酸钠滴眼液治疗,在治疗12 wk后观察组干眼治疗效果优于对照组,充分说明皮质类固醇激素可以减轻眼表炎症,增加泪液基础分泌,延长BUT,改善泪膜质量,缓解患者的主观症状。

**3.1.2 免疫抑制剂** 环孢素A(CsA)通过抑制T淋巴细胞的活化和功能来预防或控制实体器官移植的排斥反应并治疗自身免疫性疾病,已被广泛用作免疫调节疗法,其在眼表疾病运用中主要发挥了免疫抑制、抗炎、抑制细胞凋亡、促进上皮愈合、恢复杯状细胞功能及增加泪液分泌的作用<sup>[50]</sup>。欧洲开展了一项基于真实世界的0.1% CsA 阳离子乳剂对使用人工泪液治疗效果不佳的干眼患者疗效、耐受性和安全性研究。共有236例患者每晚使用0.1% CsA阳离子乳剂点双眼各一滴,患者在第4 wk开始FL评分显著下降,并维持到第12 mo( $P<0.0001$ )。到第12 mo,有81.6%的患者FL评分有所改善。与基线相比,第12 mo时,患者眼睑和结膜充血的严重程度显著降低( $P<0.001$ ),主观眼部症状的严重程度也显著减轻(均 $P\leq 0.015$ )<sup>[51]</sup>。在一项对0.05% CsA治疗干眼有效性和安全性Meta分析中,作者认为0.05% CsA可通过控制干眼患者眼表炎症改善泪膜稳定性、眼表微环境,更好地促进角膜上皮恢复,改善泪液分泌情况,延长BUT,最终缓解患者眼部干涩、异物感等不适主观症状、降低OSDI评分,对干眼的治疗具有一定意义<sup>[52]</sup>。

淋巴细胞功能相关抗原-1(leukocyte function-associated antigen-1, LFA-1)以高亲和力结合ICAM-1,因此有研究者认为基于现有证据,治疗眼表炎症的合理靶向方法是抑制LFA-1/ICAM-1相互作用<sup>[53]</sup>。Lifitegrast是一种T细胞整合素拮抗剂,能作用于LFA-1与ICAM-1的结合位点,从而阻断LFA-1和ICAM-1的相互作用,进而抑制T细胞激活,阻止免疫突触的形成和细胞因子的释放,从而达到靶向治疗干眼的目的。用Lifitegrast阻断LFA-1与ICAM-1的结合来治疗干眼,于2016年被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于干眼受试者<sup>[54]</sup>。

**3.1.3 非甾体类抗炎药** NSAIDs通过抑制环氧合酶(COX)合成从而减少前列腺素合成,而前列腺素是引起炎症和疼痛的一类生物活性脂类化合物,目前常运用于干眼临床治疗的为普拉洛芬滴眼液、双氯芬酸钠滴眼液。普拉洛芬是丙酸类非甾体抗炎药,许俊等<sup>[55]</sup>选取150例干眼患者,随机分为单纯使用玻璃酸钠的对照组和加用普拉洛芬的试验组,各75例;治疗后试验组总有效率高于对照组,FL、SIt和BUT等指标水平均优于对照组,且IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 等炎症因子水平均低于对照组。充分说明普拉洛芬有利于抑制眼表炎症反应,改善泪膜稳定性。双氯芬酸钠属苯乙酸类衍生消炎镇痛药,沈丽等<sup>[56]</sup>用双氯芬酸钠滴眼液联合人工泪液治疗能够明显提高白内障术后干眼患者SIt、BUT时长,显著降低干眼症状评分及FL评分。

**3.2 中医药抗炎治疗** 中医药的发展历史悠久,中药和中医外治法在治疗干眼方面积累了丰富的经验,并且具有疗效确切、安全性高、副作用小等优点,这在一定程度上弥补了西药治疗干眼的不足。

曹丽媛等<sup>[57]</sup>总结了单味中药有效成分调控相关信号转导通路治疗干眼的研究进展,其中密蒙花、鬼针草、麦

冬、白芍均具有抗炎作用。既往研究选择去势后的雄兔为研究主体,采用密蒙花滴眼液进行治疗,研究结果显示密蒙花滴眼液能够下调去势雄兔结膜组织中IL-1 $\beta$ 、P38MAPK的表达,增加黏蛋白5AC(Mucin5AC, MUC5AC)的表达,从而减缓雄兔结膜组织的炎症反应<sup>[34]</sup>。由于高含量的黄酮类物质,鬼针草提取物可能具有拟雄激素活性,它主要通过调节PI3K/AKT1/GLUT4信号通路中的转录因子基因和蛋白表达来改善细胞功能,从而治疗干眼<sup>[58]</sup>。陈莹莹等<sup>[59]</sup>运用网络药理学和分子对接研究白芍-麦冬药对干燥综合征的作用机制,研究显示该药对的活性成分靶点主要包括AKT1、IL1B、CAT、IGF1等,这些靶点相互协调作用,对机体炎性水平进行调控来治疗干燥综合征。此外该药对还通过MAPK信号通路、TNF信号通路、cAMP信号通路等多条途径参与RNA聚合酶II启动子转录、炎症介质和免疫调节,从而治疗干燥综合征。

现代研究认为针刺主要能够从减轻炎症反应促进泪液蛋白分泌,增加泪腺中乙酰胆碱含量,调节激素水平、泪液代谢等多个方面干预疾病进程<sup>[60-61]</sup>。经动物实验证实针刺对眼表的保护和抗炎作用是通过 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体( $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptors,  $\alpha 7$ nAChR)抑制NF- $\kappa$ B信号途径发挥作用,改善角膜损伤和炎症,降低眼表炎症因子的含量<sup>[62-64]</sup>。王娇娇等<sup>[65]</sup>通过动物试验证实针刺能够促进干眼模型兔的泪液分泌,增加泪腺中 $\alpha 7$ nAChR和ACh含量,同时增加泪腺内STAR13、JAK2 mRNA表达,因此认为针刺治疗干眼的抗炎作用可能与JAK2/STAT3信号通路的激活相关。

#### 4 小结

综上所述,眼表炎症是干眼的发病基础。当炎症激活后,眼表释放大量炎症因子和促炎因子,从而激活相关的信号传导通路,进一步引发眼表高渗状态、造成泪膜不稳定,同时这一过程中又导致更多炎症介质的释放和浸润,形成恶性循环。因此,对于干眼的治疗我们可以考虑阻断由信号传导通路介导的炎症免疫恶性循环。此外,考虑到当今可用的干眼治疗方式多种多样,我们还可以通过分析总结不同炎症因子在患者中的特定改变以此作为生物标志物,以帮助临床医生决定使用哪种治疗方式完成“个性化治疗”。在治疗方面目前抗炎首选运用的仍是皮质类固醇、免疫抑制类药物及非甾体抗炎药,用于打破干眼的恶性循环并预防疾病的发生和进展。中医常运用的单味中药如麦冬、白芍及针灸疗法能作用于炎症信号通路的上游,调节下游炎症因子的水平,以减轻眼表的炎症反应,且相较于长期使用西药具有损害眼表防御屏障和继发感染的副作用,中医药疗法还具有疗效确切、安全性高、副作用小等优点,因此我们要充分发挥中医药的优势,挖掘中医药宝库,运用各种组学、网络药理学等手段深入中医药防治干眼的机制研究。

**利益冲突声明:** 本文不存在利益冲突。

**作者贡献声明:** 王萍萍论文选题与修改,初稿撰写;蒋凡、李思敏、闫东霞文献检索,论文审阅与修改;程娟选题指导,论文修改。所有作者阅读并同意最终的文本。

#### 参考文献

[1] 刘祖国, 王华. 关注干眼慢性疾病管理体系的建设. 中华眼科杂志, 2018, 54(2): 81-83.



- [2] 王佳慧, 刘学勤. 全球近10年干眼相关生活质量研究——基于VOSviewer和CiteSpace的文献计量学及可视化分析. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2024,38(2):61-72.
- [3] Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, et al. TFOS DEWS II definition and classification report. *Ocul Surf*, 2017,15(3):276-283.
- [4] 亚洲干眼协会中国分会, 海峡两岸医药卫生交流协会眼科学专业委员会眼表与泪液病学组, 中国医师协会眼科医师分会眼表与干眼学组. 中国干眼专家共识: 定义和分类(2020年). 中华眼科杂志, 2020,56(6):418-422.
- [5] 孙文鑫, 郭俞利, 刘祖国. 获得性免疫在干眼的启动与维持. 国际眼科杂志, 2024,24(4):534-538.
- [6] Roda M, Corazza I, Bacchi Reggiani ML, et al. Dry eye disease and tear cytokine levels—a meta-analysis. *Int J Mol Sci*, 2020,21(9):3111.
- [7] 黄锐升, 林丽敏, 金泰, 等. 干眼症患者泪液IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、TSLP水平与BUT值、FL评分的相关性分析. 河北医科大学学报, 2021,42(4):425-428.
- [8] 刘培, 李书楠, 彭俊, 等. 密蒙花颗粒剂对干眼患者泪液白细胞介素1- $\beta$ 和白细胞介素18的影响. 中医药通报, 2020,19(3):52-55.
- [9] 狄宇. 干眼炎症反应机制及抗炎治疗的研究进展. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2022,36(2):144-150.
- [10] Malysch T, Reinhold JM, Becker CA, et al. *In vivo* immunomodulation of IL6 signaling in a murine multiple trauma model. *Immunol Res*, 2023,71(2):164-172.
- [11] 李守艳. TSLP、IL-1 $\beta$ 、IL-6在干眼症患者血清与泪液中的表达意义探析. 医学理论与实践, 2022,35(22):3908-3910.
- [12] Adachi R, Shoji J, Hirota A, et al. Two cases of dupilumab-associated conjunctivitis with high expression of IL-8 mRNA on the ocular surface: a case report. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2022,18(1):89.
- [13] 蒋鹏飞, 黎冬冬, 彭俊, 等. 干眼症患者泪液炎症因子与症状体征相关性研究. 国际眼科杂志, 2020,20(4):699-702.
- [14] 王岚, 李妍, 孙子雯, 等. IL-17在眼部疾病中的作用研究进展. 国际眼科杂志, 2021,21(8):1412-1416.
- [15] Li L, Li YX, Zhu XH, et al. Conjunctiva resident  $\gamma\delta$  T cells expressed high level of IL-17A and promoted the severity of dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2022,63(12):13.
- [16] 陈丽娟, 陈子扬, 陈胜. 白细胞介素与干眼病的研究进展. 中国医药科学, 2020,10(20):57-60.
- [17] Usuba FS, de Medeiros-Ribeiro AC, Novaes P, et al. Dry eye in rheumatoid arthritis patients under TNF-inhibitors: conjunctival goblet cell as an early ocular biomarker. *Sci Rep*, 2020,10(1):14054.
- [18] 张怡, 蒋姝乐, 杜尔罡. TNF- $\alpha$ 在干眼症患者结膜细胞的表达. 中国现代医生, 2016,54(8):8-10,14.
- [19] Kelagere Y, Scholand KK, DeJong EN, et al. TNF is a critical cytokine in age-related dry eye disease. *Ocul Surf*, 2023,30:119-128.
- [20] Seo MJ, Kim JM, Lee MJ, et al. The therapeutic effect of DA-6034 on ocular inflammation *via* suppression of MMP-9 and inflammatory cytokines and activation of the MAPK signaling pathway in an experimental dry eye model. *Curr Eye Res*, 2010,35(2):165-175.
- [21] Lanza NL, Valenzuela F, Perez VL, et al. The matrix metalloproteinase 9 point-of-care test in dry eye. *Ocul Surf*, 2016,14(2):189-195.
- [22] 曹时燕, 陈源, 赵燕, 等. 润房镜联合普拉洛芬滴眼液治疗干眼症的效果及对血清MMP-2、STRA6水平的影响. 实用医学杂志, 2019,35(3):449-451.
- [23] 古丽努尔·买买提, 谢小东, 热依兰·阿不力米提. 血清IL-1 $\beta$ 、MMP-2、25(OH)D水平与干眼患者病情的关系. 山东医药, 2020,60(29):82-84.
- [24] 王霖杰, 单琨, 李慧玲, 等. 泪液趋化因子CCL19及CCL21在干眼诊断中的临床应用研究. 中国眼耳鼻喉科杂志, 2023,23(6):432-435.
- [25] 徐志钢, 李志杰, 李辰, 等. 趋化因子、白细胞迁移与眼部炎症. 眼科新进展, 2004,24(3):221-223.
- [26] 苏梦茹. 趋化因子与眼部新生血管性疾病研究进展. 中华试验眼科杂志, 2013,31(5):517-520.
- [27] Wang T, Li WH, Cheng HH, et al. The important role of the chemokine axis CCR7-CCL19 and CCR7-CCL21 in the pathophysiology of the immuno-inflammatory response in dry eye disease. *Ocul Immunol Inflamm*, 2021,29(2):266-277.
- [28] Gulati A, Sacchetti M, Bonini S, et al. Chemokine receptor CCR5 expression in conjunctival epithelium of patients with dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol*, 2006,124(5):710-716.
- [29] 丁宁, 邓伟民, 高卫萍. 炎症介质在干眼发病机制中的作用和抗炎治疗进展. 国际眼科杂志, 2021,21(11):1881-1886.
- [30] Gao JP, Morgan G, Tieu D, et al. ICAM-1 expression predisposes ocular tissues to immune-based inflammation in dry eye patients and Sjögrens syndrome-like MRL/lpr mice. *Exp Eye Res*, 2004,78(4):823-835.
- [31] 徐倩, 韦庆波, 丁宁, 等. 基于p38MAPK信号通路研究针刺对干眼的抗炎作用机制. 中华中医药杂志, 2021,36(9):5210-5214.
- [32] 肖位保, 叶纹. 干眼症MAPK信号通路研究进展. 国际眼科纵览, 2008,32(1):34-37.
- [33] 彭晓芳, 彭清华, 彭俊, 等. 密蒙花滴眼液对去势雄兔干眼结膜炎炎症因子IL-1 $\beta$ 和黏蛋白5AC及P38MAPK表达的影响. 国际眼科杂志, 2020,20(3):426-431.
- [34] Lin SJ, Cai MQ, Zhang LY, et al. Limbal stem cell dysfunction induced by severe dry eye *via* activation of the p38 MAPK signaling pathway. *Am J Pathol*, 2023,193(11):1863-1878.
- [35] Kikuchi A, Yamamoto H, Sato A, et al. New insights into the mechanism of Wnt signaling pathway activation. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2011,291:21-71.
- [36] Araki K, Kinoshita R, Tomonobu N, et al. The heterodimer S100A8/A9 is a potent therapeutic target for idiopathic pulmonary fibrosis. *J Mol Med*, 2021,99(1):131-145.
- [37] Ghavami S, Eshragi M, Ande SR, et al. S100A8/A9 induces autophagy and apoptosis *via* ROS-mediated cross-talk between mitochondria and lysosomes that involves BNIP3. *Cell Res*, 2010,20(3):314-331.
- [38] De Paiva CS, Villarreal AL, Corrales RM, et al. Dry eye-induced conjunctival epithelial squamous Metaplasia is modulated by interferon-gamma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007,48(6):2553-2560.
- [39] 蔡丽萍, 张宏. 炎症免疫相关信号通路在干眼发病机制中的研究进展. 国际眼科杂志, 2016,16(6):1084-1088.
- [40] 夏金丹. S100A8/A9激活Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路调控眼表鳞状上皮化生的机制研究. 南华大学, 2021.
- [41] Zhu D, Zheng N, Deng KB, et al. Aurantio-obtusin alleviates dry eye disease by targeting NF- $\kappa$ B/NLRP3 signaling in rodent models. *Biochem Genet*, 2024,62(2):1-14.
- [42] 李英俊, 金龙山. 2型糖尿病患者结膜上皮细胞中TGF- $\beta$ 1和NF- $\kappa$ B的表达. 延边大学医学学报, 2008,31(2):105-107.
- [43] 刘倩宏, 陈立浩, 时健, 等. 菊花总黄酮含药血清对干眼细胞模型AR、NF- $\kappa$ B磷酸化蛋白及TGF- $\beta$ 1表达的影响. 世界科学技术-中医药现代化, 2022,24(10):3797-3805.
- [44] Redfern RL, Patel N, Hanlon S, et al. Toll-like receptor expression and activation in mice with experimental dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013,54(2):1554-1563.
- [45] 李宝花, 宁博彪, 魏宇娇, 等. TLRs信号通路在干眼发病机制中的研究进展. 国际眼科杂志, 2021,21(5):827-831.
- [46] Redfern RL, Barabino S, Baxter J, et al. Dry eye modulates the expression of toll-like receptors on the ocular surface. *Exp Eye Res*, 2015,134:80-89.
- [47] Reins RY, Lema C, Courson J, et al. MyD88 deficiency protects against dry eye-induced damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018,

59(7):2967-2976.

[48] Liu SH, Saldanha IJ, Abraham AG, et al. Topical corticosteroids for dry eye. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022,10(10):CD015070.

[49] 杨钊, 何文静, 李凤媚, 等. 氟米龙滴眼液联合玻璃酸钠滴眼液治疗干燥综合征型干眼患者的临床疗效. *广西医学*, 2022, 44(14):1569-1573.

[50] 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.

[51] Lanzl I, Deuter CME, Lorenz K, et al. Real-world insights and outcomes related to ciclosporin A 0.1% cationic emulsion for the long-term treatment of dry eye disease in Germany: Country-level sub-analysis of the PERSPECTIVE study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2024,262(10):3261-3271.

[52] 田小辉, 胡鹿梅, 易湘龙, 等. 0.05%环孢素 A 治疗干眼有效性和安全性 Meta 分析. *国际眼科杂志*, 2023,23(2):248-255.

[53] Du GX, Du WW, An YL, et al. Design, synthesis, and LFA-1/ICAM-1 antagonist activity evaluation of Lifitegrast analogues. *Med Chem Res*, 2022,31(4):555-579.

[54] Paton DM. Lifitegrast: First LFA-1/ICAM-1 antagonist for treatment of dry eye disease. *Drugs Today (Barc)*, 2016, 52(9):485-493.

[55] 许俊, 邓桥. 普拉洛芬联合玻璃酸钠治疗干眼症患者的效果及对患者视功能和生活质量的影响. *大医生*, 2024,9(7):51-53.

[56] 沈丽, 李娟娟, 黄俊. 双氯芬酸钠滴眼液联合人工泪液治疗白

内障术后干眼症的临床效果分析. *北方药学*, 2023,20(1):56-59.

[57] 曹丽媛, 蒋鹏飞, 颜春薇, 等. 中医药治疗干眼作用机制分析. *亚太传统医药*, 2023,19(6):192-198.

[58] 施炜, 张传伟, 王育良. 鬼针草提取物对兔泪液分泌影响及对泪腺细胞凋亡相关基因表达的试验研究. *临床眼科杂志*, 2013, 21(4):365-368.

[59] 陈莹莹, 万磊, 刘健, 等. 基于网络药理学和分子对接探究白芍-麦冬药对治疗干燥综合征的作用机制. *云南中医中药杂志*, 2024,45(1):55-62.

[60] 孙心怡, 沈乎醒, 刘成勇, 等. 针刺通过  $\alpha 7nAChR/NF-\kappa B$  p65 信号通路减轻干眼眼表炎性反应. *针刺研究*, 2022,47(11):975-982,992.

[61] 韦庆波, 徐倩, 丁宁, 等. 针刺对干眼兔角膜胆碱能抗炎通路的影响. *中华中医药杂志*, 2022,37(1):411-415.

[62] 丁宁, 韦庆波, 徐倩, 等. 针刺对干眼兔角膜胆碱能抗炎通路和 IL-21、IL-17A 的影响. *中华中医药杂志*, 2023,38(1):367-371.

[63] Ding N, Wei QB, Deng WM, et al. Electroacupuncture alleviates inflammation of dry eye diseases by regulating the  $\alpha 7nAChR/NF-\kappa B$  signaling pathway. *Oxid Med Cell Longev*, 2021,2021:6673610.

[64] 丁宁, 韦庆波, 刘成勇, 等. 针刺对干眼兔角膜形态学及角膜组织 NF- $\kappa B$  信号通路的影响. *眼科新进展*, 2024,44(3):173-177.

[65] 王娇娇, 高卫萍, 丁宁, 等. 针刺对干眼的抗炎作用以及与 JAK2/STAT3 信号转导通路的关系. *眼科新进展*, 2019,39(8):719-722,727.