·文献综述·

细胞器应激互作在干眼眼表稳态失衡中的研究进展

王文琪,荆 玺,李楠楠,张洪星

引用:王文琪,荆玺,李楠楠,等. 细胞器应激互作在干眼眼表稳态失衡中的研究进展. 国际眼科杂志, 2026, 26(12):2154-2161.

基金项目:山东省中西医结合专病防治项目(No. YXH2019ZXY011)
作者单位:(250000)中国山东省济南市,山东第一医科大学第一附属医院(山东省千佛山医院)中医眼科
作者简介:王文琪,硕士,住院医师,研究方向:中西医结合临床。
通讯作者:张洪星,学士,主任医师,研究方向:中医学. drzhanghongxing@163.com
收稿日期:2026-07-22 修回日期:2026-10-12

摘要

干眼是一种以泪膜稳态破坏为主要特征的多因素眼表疾病。持续高渗、氧化应激及炎症刺激可致眼表上皮的适应性反应失衡,进而诱发线粒体能量代谢障碍、内质网蛋白质稳态失衡和自噬-溶酶体通量障碍。线粒体损伤可导致活性氧积聚及线粒体 DNA(mtDNA)外泄,内质网应激干扰蛋白折叠与分泌,自噬-溶酶体功能障碍则阻碍受损细胞器降解。上述病理变化相互影响,并可通过环鸟苷酸-腺苷酸合成酶-干扰素基因刺激蛋白(cGAS-STING)信号、炎症小体活化、脂质过氧化、焦亡与铁死亡等途径进一步加剧眼表损伤。文章系统综述线粒体、内质网及自噬-溶酶体系统在干眼中的应激变化,阐述其相互作用及下游损伤机制,并探讨靶向细胞器稳态的潜在治疗策略。
关键词:干眼;线粒体应激;内质网应激;自噬-溶酶体;细胞器互作
DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2026.12.14

Research progress on organelle stress crosstalk in the disruption of ocular surface homeostasis in dry eye disease

Wang Wenqi, Jing Xi, Li Nannan, Zhang Hongxing

Foundation item: Shandong Provincial Special Project for Prevention and Treatment of Specific Diseases with Integrated Traditional Chinese and Western Medicine (No.YXH2019ZXY011)
Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University (Shandong Provincial Qianfoshan Hospital), Jinan 250000, Shandong Province, China
Correspondence to: Zhang Hongxing. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University (Shandong Provincial Qianfoshan Hospital), Jinan 250000, Shandong Province, China. drzhanghongxing@163.com
Received:2026-07-22 Accepted:2026-10-12

Abstract

• Dry eye disease (DED) is a multifactorial ocular surface disorder characterized by disruption of tear film homeostasis. Persistent hyperosmolarity, oxidative stress and inflammatory stimulation can cause imbalance of adaptive responses in ocular surface epithelium, thereby inducing mitochondrial bioenergetic dysfunction, disturbance of endoplasmic reticulum proteostasis and impaired autophagy-lysosome flux. Mitochondrial injury leads to accumulation of reactive oxygen species and leakage of mitochondrial DNA (mtDNA); endoplasmic reticulum stress interferes with protein folding and secretion; and autophagy-lysosome dysfunction hinders the degradation of damaged organelles. These pathological changes interact with each other and can further aggravate ocular surface injury *via* cyclic GMP-AMP synthase-stimulator of interferon genes (cGAS-STING) signaling, inflammasome activation, lipid peroxidation, pyroptosis and ferroptosis. This review systematically summarizes stress changes of mitochondria, endoplasmic reticulum and autophagy-lysosome system in dry eye disease, elaborates their interactions and downstream injury mechanisms, and discusses potential therapeutic strategies targeting organelle homeostasis.
• KEYWORDS: dry eye disease; mitochondrial stress; endoplasmic reticulum stress; autophagy-lysosome; organelle crosstalk

Citation: Wang WQ, Jing X, Li NN, et al. Research progress on organelle stress crosstalk in the disruption of ocular surface homeostasis in dry eye disease. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2026, 26(12):2154-2161.

0 引言

干眼(dry eye disease,DED)是一种以泪膜稳态破坏并伴有眼部症状为主要特征的多因素眼表疾病,泪膜不稳定与高渗、眼表炎症和损伤以及神经感觉异常共同参与该病的发生与发展[1-2]。水液缺乏、睑板腺功能障碍、Sjögren综合征、糖尿病及医源性损伤等均可引起干眼,临床表型虽有重叠,主导病理环节却并不完全相同,单一体征往往难以反映疾病活动度和症状负担[3]。因此,在阐释相关机制时,应结合疾病亚型、受累组织和模型特点,尤其需要注意高渗模型、干燥应激模型、自身免疫模型、糖尿病模型及防腐剂诱导模型之间的差异。以往对干眼发病机制的认知主要聚焦于泪液分泌减少或蒸发过强所致的高渗-炎症循环。近年来,细胞器质量控制在眼表应激与修复中的作用日益受到关注。线粒体维持 ATP 生成和氧化还原平衡,内质网参与蛋白折叠、脂质合成及分泌加工,自噬-溶酶体系统则负责清除异常蛋白和受损细胞器。系统评价

表明,干眼患者泪液及眼表组织中脂质、蛋白质和 DNA 的氧化损伤标志物水平普遍升高,但不同样本类型与疾病亚型间差异显著[4-5]。因此,氧化应激可能构成泪膜环境异常与多细胞器功能紊乱之间的重要联系。除线粒体、内质网及自噬-溶酶体系统外,高尔基体、过氧化物酶体等细胞器亦参与分泌加工、脂质代谢与氧化还原稳态调控。干眼动物模型已观察到角膜上皮高尔基体超微结构损伤[6],高渗角膜上皮中亦可见脂滴与高尔基体、线粒体之间的动态联系[7];过氧化物酶体则在脂肪酸氧化和细胞氧化还原平衡中具有重要作用[8]。然而,高尔基体和过氧化物酶体在干眼中的证据目前仍以形态学观察、功能伴随变化或生物学推断为主,缺少细胞器特异性功能评价及遗传或药理干预建立的因果链。相比之下,线粒体、内质网及自噬-溶酶体系统已形成相对完整的功能异常、信号激活及干预逆转证据,因此本文将其作为核心研究对象。基于此,本文以泪膜高渗和外界刺激诱发的细胞内应激为切入点,围绕线粒体、内质网及自噬-溶酶体系统,阐述它们在干眼发生发展中的功能变化与交互联系,并进一步探讨炎性细胞死亡机制及靶向细胞器稳态的干预进展。

1 泪膜高渗与细胞器应激启动

1.1 局部高渗与上皮屏障损伤 泪膜变薄、局部破裂及不完全眨眼可在角膜表面形成反复出现的高渗微区。高渗可激活 JNK 等 MAPK,并诱导 MMP 表达[9],TNF-α/MMP 信号进一步下调 ZO-1、闭锁蛋白等紧密连接蛋白,增加上皮通透性[10]。MMP-9 基因敲除能够增强实验性干眼角膜上皮对屏障损伤的抵抗,表明 MMP-9 不仅反映炎症程度,也直接参与渗透压应激所致的结构损伤[11]。临床研究同样表明,干眼患者眼表 MMP-9 表达水平及酶活性升高,且与角膜染色等指标相关[12];糖皮质激素和多西环素可抑制 MAPK 活化、炎症因子释放及 MMP-9 表达,进一步支持了该通路在上皮损伤中的作用[13]。

高渗可引起人角膜上皮 DNA 损伤、代谢紊乱、细胞衰老和线粒体自噬下降,说明持续渗透压应激可使细胞质量控制由代偿逐渐转为失衡[14]。屏障完整性下降后,上皮细胞对渗透压波动、机械摩擦和炎症介质的敏感性随之增加,从而进一步加重眼表损伤。MAPK-MMP 轴构成了胞外高渗向细胞内损伤转化的重要环节,但线粒体呼吸、内质网蛋白质稳态及自噬通量的变化仍需通过相应功能指标加以评价。

1.2 从渗透压应激到氧化与代谢失衡 高渗可迅速增加角膜上皮活性氧(reactive oxygen species,ROS)生成,并促进炎症小体活化。PIEZO1 参与高渗诱导的 NLRP3 活化,而抑制 NLRP3/caspase-1/GSDMD 信号通路可减轻眼表炎症和组织损伤[15-16]。此外,TLR4 可通过激活 DUOX2 促进 ROS 生成和 HMGB1 释放,使膜受体信号、氧化应激与危险相关分子释放相互促进[17]。

面对短期高渗刺激,眼表上皮也可启动适应性反应。人角膜上皮细胞可通过生长停滞与 GADD34 促进 SNAT2 由内质网经反式高尔基网络转运至细胞膜,增加氨基酸摄取并提高细胞存活率[18]。这一过程有助于维持高渗条件下的代谢需求;当刺激持续或氧化负荷超过细胞承受范围时,蛋白转运、线粒体供能与细胞器清除之间的平衡便可能被打破。

2 氧化还原失衡与线粒体应激

2.1 线粒体 ROS 与膜电位及能量障碍 线粒体是 ATP 生成和氧化还原调控的中心,也是 ROS 的重要来源和攻击靶点。高渗可增加原代人角膜上皮细胞的线粒体 ROS,降低线粒体膜电位和 ATP 生成,并促进细胞凋亡;依达拉奉通过增强 Nrf2/HO-1 抗氧化反应可部分逆转上述变化[19]。这表明泪膜高渗可直接损害线粒体能量转换,而眼表 ROS 升高并非仅来源于胞质酶系统。相关综述进一步指出,线粒体氧化应激、凋亡和线粒体 DNA(mtDNA)损伤可见于角膜上皮、泪腺等多种眼表组织,并可能同时影响屏障和分泌功能[20]。

糖尿病角膜研究为认识慢性代谢负荷下的线粒体损伤提供了补充。高糖可增加 ROS 生成并抑制 Akt 信号,进而损害角膜上皮迁移和紧密连接形成[21]。糖尿病模型虽无法完全模拟一般干眼,但能揭示长期代谢底物过剩、氧化负荷增加与修复延迟共同削弱角膜上皮代谢储备的效应。据此推测,患者的代谢基础可能影响眼表对高渗刺激的耐受程度,这一推论尚待临床分层研究加以验证。

线粒体形态变化亦可影响应激结局:融合有利于代谢底物及线粒体内容物的共享,分裂则能隔离受损区域并为线粒体自噬提供条件;然而,若分裂持续增强,则可能伴随呼吸功能减退与 ROS 积聚。目前干眼研究多集中于膜电位、ATP 和 ROS,对 DRP1、MFN1/2、OPA1 及线粒体自噬受体的动态变化关注不足。因此,线粒体碎片化需结合呼吸通量与清除效率进行综合判定,不应简单等同于线粒体损伤。

2.2 mtDNA 外泄与 cGAS-STING 信号 受损线粒体可将 mtDNA 释放至胞质,由 cGAS 识别并激活 STING 信号。减少 mtDNA 释放、敲除 STING 或采用药物抑制该通路,均可减轻实验性眼表炎症[22]。这些结果为“线粒体损伤—mtDNA外泄—cGAS-STING 活化”提供了较为完整的因果证据。此外,环境性干眼研究亦在人角膜上皮、动物模型及患者样本中观察到 mtDNA-cGAS-STING 信号增强,进一步支持了该通路参与常见环境暴露所致眼表损伤的观点[23]。

mtDNA 的氧化修饰同样影响其炎症效应。氧化 mtDNA 可通过 caspase-8 和 BRCC36 相关机制打破 NLRP3 与 NLRP6 炎症小体之间的平衡[24]。靶向线粒体的 SkQ1 纳米制剂能够减少 mtDNA 氧化和 NLRP3 活化,并改善实验性干眼,提示线粒体核酸损伤具有一定的干预价值[25]。在糖尿病干眼模型中,非诺贝特通过减轻线粒体损伤、抑制 cGAS-STING 通路而降低炎症反应,进一步提示调节代谢可影响线粒体来源的危险因素[26]。

2.3 线粒体损伤的组织与模型边界 目前,线粒体相关研究主要集中于角膜上皮、泪腺以及环境性干眼模型与糖尿病模型。角膜上皮更新研究显示,干眼可启动一种有别于生理性更新的适应性再生过程[27];单细胞图谱亦表明,上皮细胞可呈现促炎状态,并与免疫细胞发生动态相互作用[28]。然而,转录水平的改变并不能直接反映线粒体呼吸功能或膜电位的变化。未来研究有必要在角膜、结膜、泪腺及睑板腺中分别评估呼吸通量、ATP 生成、膜电位、mtDNA 定位以及线粒体动力学,从而明确不同组织中的主要损伤环节。

3 内质网应激与蛋白质稳态

3.1 高渗下的适应性蛋白稳态反应 角膜和结膜上皮持续合成膜蛋白、转运体和分泌蛋白,因而高度依赖内质网的折叠和转运功能。GADD34-SNAT2 介导的蛋白转运表

明,内质网相关反应在短期高渗条件下可发挥适应作用,并非所有未折叠蛋白反应(unfolded protein response,UPR)均意味着不可逆损伤[18]。评价内质网应激的病理意义时,应综合分析 PERK-eIF2α、IRE1α/XBP1 和 ATF6 等分支、蛋白分泌功能及细胞结局,而不宜仅依据 GRP78 或单一标志物的升高作出判断。

UPR 各分支的功能并不相同。PERK-eIF2α 可暂时抑制蛋白翻译,IRE1-XBP1 有助于提高折叠和分泌能力,ATF6 则促进分子伴侣表达。应激持续时,上述适应性反应可转为以 C/EBP 同源蛋白(CHOP)为代表的促凋亡和促炎反应。现有研究对各 UPR 分支的关注尚不均衡,且缺乏将分支特异性干预与泪膜、屏障及分泌功能相结合的联合评估。因此,在判断内质网应激时,应区分早期适应与晚期失代偿,不能仅凭 UPR 分子升高即认定为组织损伤。

3.2 IFN-γ 和杯状细胞 UPR 与黏蛋白分泌障碍 在 Sjögren 综合征相关眼表病变中,IFN-γ 可诱导结膜杯状细胞表达 GRP78、剪接型 XBP1 等 UPR 相关分子,并干扰黏蛋白的加工与分泌[29]。水液缺乏时,结膜 IFN-γ 水平升高并伴有杯状细胞减少[30];局部中和 IFN-γ 则可减少实验性干眼中的杯状细胞丢失[31]。由此可见,炎症介质可直接干扰分泌细胞的内质网蛋白质稳态;黏蛋白缺乏亦可能与其折叠、加工及分泌障碍有关,而非单纯归因于基因转录下调或杯状细胞数量减少。

相关证据主要来源于水液缺乏模型与自身免疫模型,因而更适用于炎症反应突出的干眼类型。在轻度蒸发过强型干眼或环境性干眼中,IFN-γ—UPR 通路是否占据主导地位尚缺乏直接证据。其他适应性免疫过程亦可改变局部炎症微环境,但其与细胞器稳态的直接关联仍有待阐明。

3.3 糖尿病角膜中的内质网应激与修复 糖尿病角膜中,高糖诱导的内质网应激与上皮细胞凋亡、创面愈合延迟及神经再生障碍有关。MANF 可减轻高糖所致的内质网应激,并促进角膜上皮修复和神经再生[32]。该研究表明,蛋白质稳态紊乱可同时影响细胞存活、迁移与神经营养支持,亦提示长期代谢负荷可能削弱内质网的适应能力。

4 自噬-溶酶体通量与细胞器质量控制

4.1 自噬保护作用依赖完整通量 自噬-溶酶体系统通过识别、包裹并降解异常蛋白和受损细胞器,维持眼表细胞的物质循环与质量控制。体外干眼模型显示,促进自噬可减轻炎症并提高上皮细胞的应激耐受性[33]。但自噬体增多既可能源于自噬启动增强,也可能是溶酶体降解受阻的结果,因此 LC3 升高或自噬体积聚并不能单独证明自噬通量改善[34]。Sjögren 综合征干眼中 ATG5、LC3B 等标志物升高,同样难以区分保护性自噬增强与底物清除障碍[35]。

评估干眼中的自噬状态,应综合考察 LC3-Ⅰ/Ⅱ转换、p62/SQSTM1 降解、溶酶体酸化及水解酶活性,并比较溶酶体抑制前后的动态变化。唯有证实自噬底物能够顺利进入溶酶体并完成降解,方可认定自噬增强发挥了保护效应。此亦有助于阐释不同研究中促进或抑制自噬均可能改善眼表表型这一现象。

4.2 氧化应激驱动自噬障碍 持续氧化应激可抑制角膜上皮自噬,使异常蛋白和受损细胞器难以及时清除[36]。在实验性干眼和角膜上皮细胞中,DDIT4 上调伴随自噬功能受损、细胞活力下降及眼表损伤加重;抑制 DDIT4 则可改善上述变化,表明 DDIT4 参与了氧化应激所致的自噬障碍[37]。褪黑素可通过诱导 HO-1、降低氧化负荷并恢复自噬通量减轻眼表损伤[38],但其同时具有抗炎和线粒体保护作用,相关效应不能完全归因于自噬调节。

近期研究进一步揭示了炎症、线粒体代谢与自噬之间的联系。S100A9-TLR4 轴可阻断自噬并加重干眼,提示炎症危险信号与自噬障碍可相互促进[39];SIRT3 通过去乙酰化 FOXO1 促进自噬并减轻眼表损伤,将线粒体去乙酰化调控与细胞器清除联系起来[40]。Lacritin 则可在应激上皮细胞中迅速诱导 FOXO3 相关自噬,恢复氧化磷酸化和能量代谢[41]。这些结果表明,自噬不仅承担降解功能,还参与线粒体代谢调节和炎症控制。

与总自噬水平相比,选择性自噬可能更能反映不同细胞器的损伤特点。线粒体自噬有助于减少 mtDNA 和 ROS 外泄,内质网自噬可清除过度扩张或蛋白折叠异常的内质网区域,脂滴自噬则会改变可氧化脂质的供应。然而,干眼中有关 PINK1/Parkin、BNIP3/NIX、FAM134B 等选择性自噬通路的遗传学证据仍较少。现有证据总体支持完整的自噬通量对眼表具有保护作用,但其具体效应仍取决于所降解的细胞器类型与底物种类。

4.3 溶酶体稳态与降解终末环节 自噬底物的最终降解依赖溶酶体。近期研究发现,HMGB1 可破坏溶酶体稳态,诱导溶酶体依赖性细胞死亡,并加重干眼角膜上皮损伤[42]。这一发现将干眼自噬研究由 LC3 和 p62 等上游指标进一步延伸至降解终末环节。除自噬体形成外,溶酶体膜通透性、酸化能力、组织蛋白酶释放及自噬溶酶体形成也应纳入评价。溶酶体受损后,自噬底物持续积聚,可进一步加重线粒体和内质网压力,形成细胞器间的恶性反馈。

5 细胞器互作与炎症性细胞死亡

综合现有证据,干眼中的细胞器质量控制失衡可概括为三条相互关联的机制链:(1)泪膜高渗/氧化应激—线粒体功能受损—ROS 积聚和 mtDNA 外泄—cGAS-STING 及炎症小体活化—眼表炎症与上皮损伤[22-25];(2)高渗或炎症刺激—内质网 UPR 失衡—蛋白折叠与分泌障碍—杯状细胞黏蛋白分泌受损及屏障稳态下降[29-31];(3)氧化和炎症负荷增加—自噬-溶酶体通量障碍—受损线粒体及异常蛋白清除不足—ROS 和危险信号持续积聚[37,39,42]。三条链并非彼此独立:线粒体 ROS 和 mtDNA 可放大炎症信号[22-25],自噬-溶酶体障碍可使受损细胞器持续积聚从而加剧线粒体和内质网应激[37,39,42],脂质底物、HMGB1 及炎症介质又可进一步强化上述过程[42],从而推动眼表损伤由代偿向失代偿转变(图 1)。

5.1 线粒体—自噬-溶酶体耦联 现有研究显示,高渗和炎症介质可增加线粒体 ROS,受损线粒体释放 mtDNA 并激活 cGAS-STING 或炎症小体;与此同时,自噬-溶酶体通量下降使受损线粒体不能及时清除,进一步扩大 ROS 和危险信号的来源。DDIT4、SIRT3-FOXO1 和 Lacritin-FOXO3 相关研究分别从氧化应激、自噬调控和代谢恢复等方面支持线粒体与自噬-溶酶体系统之间的功能联系[37,40-41]。

细胞间隧道纳米管介导的线粒体转运能够改善干眼模型中角膜上皮的线粒体功能和组织修复,为恢复线粒体质量提供了新的干预思路[43]。相比之下,干眼中有关线

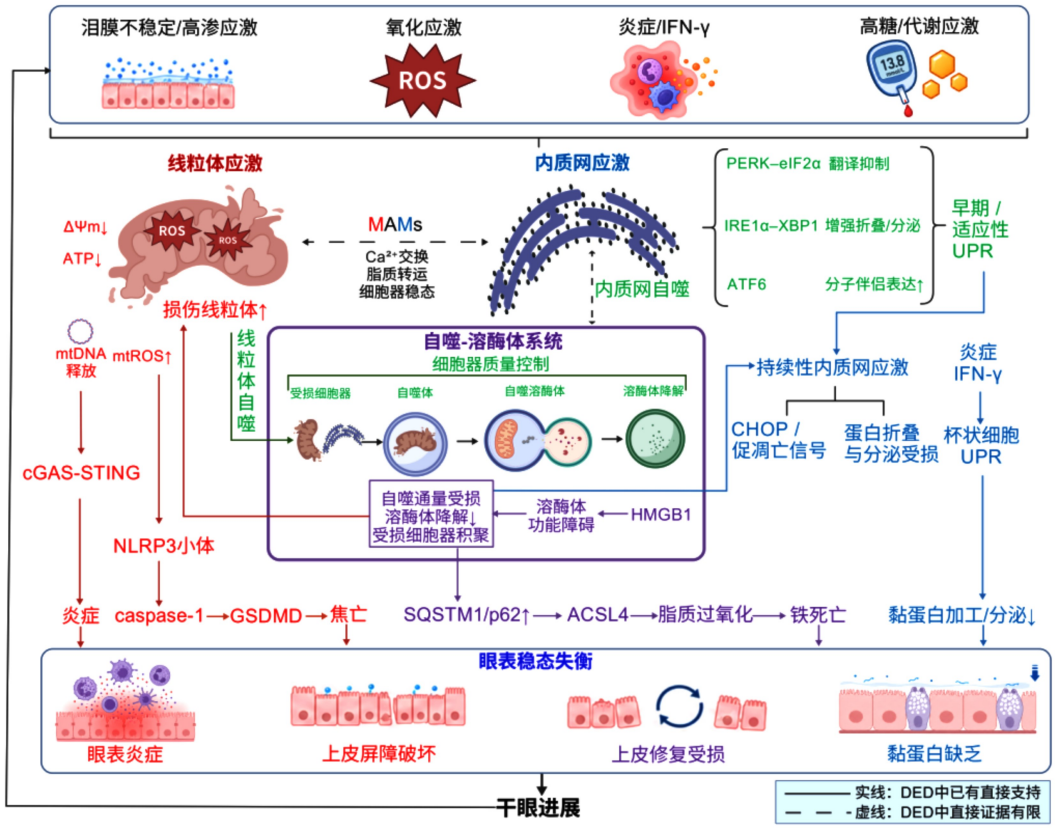


图 1 线粒体和内质网及自噬–溶酶体系统在干眼中的应激互作机制示意图。

粒体–内质网接触位点、选择性线粒体自噬及内质网自噬的直接结构证据仍较有限,膜接触位点异常是否构成干眼的关键病理环节尚待证实。

5.2 炎症小体与焦亡 线粒体 ROS、氧化 mtDNA 及离子稳态改变均可促进炎症小体活化。PIEZO1 参与高渗诱导的 NLRP3 活化,说明渗透压和细胞膜张力能够转化为胞内炎症信号[15]。NLRP12 和 NLRC4 可介导 GSDMD 裂解,为角膜上皮焦亡提供直接证据[44]。骨化三醇可抑制 NLRP3–ASC–caspase–1–GSDMD 通路,从而减轻高渗所致上皮损伤[45]。

除 GSDMD 外,GSDME 也可能参与干眼相关焦亡。近期研究显示,caspase–3/GSDME 介导的角膜上皮焦亡可促进干眼进展[46];冬凌草甲素则可通过抑制 NLRP3/caspase–1/GSDMD 通路减轻眼表炎症[16]。这些发现拓展了干眼炎症性细胞死亡的分子机制,但现有证据仍以动物和高渗细胞模型为主,临床组织中的膜孔形成、受累细胞类型及病程时序尚需进一步明确。

5.3 脂质过氧化与铁死亡 非 Sjögren 综合征干眼患者的泪膜和眼表中,4–羟基壬烯醛、丙二醛等脂质过氧化标志物升高,并与部分眼表损伤指标相关[47]。4–羟基壬烯醛还可直接诱导人角膜上皮细胞发生氧化应激和促炎反应,说明脂质过氧化产物不仅是损伤结果,也可进一步加重组织损伤[48]。AKR1C1 能够限制脂质过氧化,保护角膜上皮细胞免受铁死亡,增强该通路可减轻实验性眼表损伤[49]。虾青素通过 SLC7A11/GPX4 通路抑制铁死亡并改善自噬,但因其同时具有多种抗氧化作用,尚不能将全部保护效应归于单一通路[50]。

自噬与铁死亡之间并非简单的单向关系。ATG5 介导的脂滴自噬可释放脂质底物,促进角膜上皮细胞铁死亡[51];自噬受损导致 SQSTM1 积聚时,又可通过 ACSL4 增强脂质过氧化和铁死亡[52]。二者看似相反,实质上反映了自噬效应对底物类型、通量完整性和代谢状态的依赖。清除受损线粒体有助于降低 ROS,而脂滴过度降解或溶酶体降解受阻则可能增加可氧化脂质。因此,自噬在铁死亡中的作用需结合具体环节加以判断。

就病程演进而论,短期高渗可能首先触发渗透压适应、抗氧化反应和自噬补偿;随着刺激持续,ATP 供给不足、蛋白质折叠负荷增加及溶酶体降解障碍逐渐叠加,最终导致炎症性细胞死亡。不同研究中自噬水平和细胞死亡方式并不一致,这可能与应激强度、观察时间及取材组织不同有关。通过在同一模型的多时间点联合检测,有助于区分早期代偿、晚期失代偿及伴随性变化。

5.4 内质网与其他细胞器互作的证据边界 目前,线粒体 ROS 与 mtDNA 信号、内质网 UPR、自噬–溶酶体通量障碍以及脂质过氧化等机制已在不同干眼模型中获得证实,但相关研究在细胞类型、组织来源与实验条件上差异显著。能够于同一模型中同步评估线粒体呼吸功能、内质网应激、自噬通量及溶酶体功能,并借助时序干预明确因果关系的研究仍显不足。尤为关键的是,线粒体—内质网接触结构及钙、脂质的跨细胞器转运,至今仍缺乏来自干眼的直接超微结构与功能证据。因此,目前所讨论的细胞器互作主要表现为功能层面的交互影响,特定膜接触位点在干眼中的作用尚需深入探究。

线粒体相关内质网膜(mitochondria–associated endoplasmic reticulum membranes,MAMs)是线粒体与内质网进行 Ca^{2+} 交换、脂质转运并协调线粒体稳态、自噬及炎症信号的重要空间平台[53]。在角膜疾病领域,2026 年 Fuchs 角膜内皮营养不良患者组织和细胞模型已观察到

MAMs 形成增强及多种 MAMs 相关蛋白上调,且内质网应激可促进该结构变化[54]。但上述证据来源于角膜内皮营养不良而非干眼;目前干眼研究尚缺乏 MAMs 超微结构定量、亚细胞分离、动态接触检测及遗传学干预证据。因此,MAMs 在干眼中更适合作为具有生物学合理性的待验证机制,而不宜表述为已确立的致病通路。

此外,高尔基体可参与蛋白分选、脂质转运及 STING 信号加工,过氧化物酶体则与脂肪酸氧化和 ROS 清除密切相关;结合现有干眼研究,其更可能作为细胞器网络中的外围调控节点,但是否构成独立的病理驱动环节仍需进一步验证。

6 靶向细胞器稳态的治疗启示

6.1 线粒体靶向与危险信号阻断 干眼治疗仍以环境管理、睑缘护理、泪液补充和炎症控制为基础,并应根据水液缺乏、蒸发增加及炎症程度进行分层[55]。在线粒体靶向治疗方面,SkQ1 已有随机对照临床研究。Brzheskiy 等[56]开展的多中心双盲随机对照研究共纳入 240 例轻中度干眼患者,连续用药 6 wk 后,SkQ1 组角膜荧光素染色和泪膜破裂时间较安慰剂改善更明显,且部分差异延续至停药后的随访期;但 Schirmer 试验组间差异不显著。另一项纳入 91 例患者的Ⅱ期随机试验中,SkQ1 虽在部分角膜/结膜染色及眼部不适、干涩等次要终点显示获益,但预设的两项主要疗效终点均未达到组间显著差异[57]。因此,现有临床证据提示 SkQ1 具有改善泪膜稳定性和角膜损伤的潜力,但疗效在不同终点和研究设计间并不完全一致,仍需更大样本的确证性研究。SkQ1 纳米制剂通过减少 mtDNA 氧化和 NLRP3 活化进一步增强了线粒体靶向作用[25];非诺贝特通过减轻线粒体损伤并抑制 cGAS-STING 信号,为糖尿病干眼等代谢异常背景下的干预提供了临床前依据[26]。

6.2 恢复自噬和蛋白质稳态与保护性泪液因子 恢复自噬通量可从降低氧化负荷、解除炎症介导的自噬抑制和增强细胞器质量控制等方面入手。红景天苷通过 AMPK-SIRT1 通路促进自噬并减轻干眼氧化应激[58],褪黑素可诱导 HO-1 并恢复自噬通量[38],SIRT3 去乙酰化 FOXO1 则直接参与自噬调控[40]。由于这些干预同时可能影响炎症、代谢和凋亡,临床前研究仍需结合通量阻断及遗传学救援实验,明确自噬调节在其保护作用中的必要性。

Lacritin 及其衍生肽代表了补充内源性保护因子的另一类策略。Lacritin 可通过 FOXO3 相关自噬恢复应激上皮的能量代谢[41],其特定蛋白质形式还能维持泪膜-上皮界面稳态[59]。Lacripep 在实验模型中可促进角膜神经再生[60]。随后开展的一项首次人体随机研究纳入 204 例原发性 Sjögren 综合征相关眼表疾病患者,比较载体对照与 22 μmol/L 或 44 μmol/L Lacripep 每日 3 次、连续 28 d 的治疗效果。第 28 d,总角膜荧光素染色和眼干燥评分两个主要疗效指标均未见显著组间差异,但 22 μmol/L 组在部分区域染色以及基线干涩程度较重的亚组中显示改善信号;局部治疗总体耐受性良好,Lacripep 组轻度眼刺激发生率低于 3%[61]。因此,Lacripep 目前更适合视为“安全性已初步建立、疗效尚待确证”的早期临床候选,而不能据现有结果认定其总体疗效已经得到验证。这些研究表明,除小分子药物外,恢复泪液中具有生物活性的保护蛋白也可能改善眼表细胞稳态。

临床转化还需要建立与机制靶点相匹配的生物标志物。泪液 4-羟基壬烯醛、氧化 DNA、HMGB1 及炎症小体相关蛋白可在一定程度上反映损伤负荷,但其组织来源和疾病特异性有限;而细胞内 mtDNA 定位、呼吸通量和自噬通量目前又难以用于常规临床检测。较为可行的做法是,将泪液分子组合与角膜染色、泪膜稳定性、角膜敏感性及疾病亚型共同分析,并通过治疗前后变化评价其对线粒体或自噬靶向治疗反应的预测价值。

6.3 强脉冲光与细胞器应激的潜在联系 强脉冲光(intense pulsed light,IPL)已用于睑板腺功能障碍相关蒸发过强型干眼。2025 年系统评价与荟萃分析纳入 13 项随机对照试验:与安慰剂或不治疗相比,IPL 可使眼表疾病指数(OSDI)平均降低 16 分(均数差 = -16,95% *CI*:-20--12);但作为标准治疗的附加方案时,额外改善为 7 分(均数差 = -7,95% *CI*:-12--3),其临床意义仍不确定,而且不良事件证据的确定性很低[62]。一项 2025 年双盲配对眼机制研究纳入 24 例睑板腺功能障碍相关干眼患者,一眼接受 IPL 联合低能量光疗,另一眼接受低能量光疗;联合治疗后症状严重程度和组织黄素荧光出现改善,其中黄素荧光下降 12.7 个单位(P = 0.001)[63]。需要强调的是,该研究比较的是“IPL+低能量光疗”与“低能量光疗”,且黄素荧光仅为间接代谢指标,并未直接测定线粒体呼吸、内质网应激或自噬通量。因此,IPL 更可能通过改善睑板腺功能和泪膜稳定性、降低持续高渗和炎症负荷而间接减轻细胞器应激,目前尚不能将其界定为已确立的细胞器靶向治疗。

6.4 递送优化与临床分层 眼表药物易被泪液稀释并快速清除,新型递送系统有望延长局部滞留时间、减少给药频次。例如纳米二氧化铈介导的环孢素递送系统兼具 ROS 清除与免疫调节作用,在实验性干眼模型中展现出一定的治疗潜力[64]。然而,临床试验仍需依据氧化应激、线粒体危险信号、自噬障碍或炎症性细胞死亡等特征进行患者分层,并同步评估分子靶点、客观体征及患者报告结局。

多组学研究有助于识别干眼的分子亚型和异常信号来源。泪液组学、单细胞及空间信息的整合,可进一步定位不同组织和细胞中的病理变化[65]。对于细胞器应激研究而言,还需将组学线索与代谢通量、超微结构、细胞器接触、动态自噬及遗传干预相结合,才能由相关性分析深入到因果机制验证。

从现阶段证据看,细胞器应激机制尚不足以改变干眼现行的一线治疗框架,其近期临床价值更主要在于解释治疗反应的异质性,并为后续患者分层提供潜在线索。蒸发过强型干眼仍应以改善睑板腺功能和泪膜稳定性为核心;对于炎症或氧化应激负荷较高的患者,线粒体抗氧化、蛋白质稳态调节和自噬功能恢复可作为后续精准干预方向。但在可重复的生物标志物和确证性临床试验建立之前,不宜仅依据单一细胞器指标选择治疗[55-57,61-63]。相关干预策略及其证据边界见表 1。

7 展望

泪膜高渗和屏障损伤可诱发眼表细胞器应激。线粒体 ROS 积聚、能量生成不足及 mtDNA 外泄可激活 cGAS-STING 和炎症小体;内质网应激可影响蛋白折叠、转运及杯状细胞分泌;自噬-溶酶体通量障碍则妨碍受损细胞器和异常蛋白清除。这些变化可通过 ROS、HMGB1、SQSTM1、脂质底物及炎症介质相互促进,并进一步引起焦亡、铁死亡和上皮屏障破坏。

表 1 靶向细胞器稳态相关干预策略在干眼中的研究阶段及证据边界

干预策略	主要关联靶点/机制	当前研究阶段	主要证据	安全性与证据边界
SkQ1	线粒体抗氧化、mtDNA/NLRP3	临床(随机对照试验/Ⅱ期)	240 例随机对照试验:角膜染色和泪膜破裂时间改善;91 例Ⅱ期随机试验预设主要终点未达标[56-57]	短期耐受性总体良好;疗效终点不一致,仍待大型研究确证
非诺贝特	线粒体损伤/cGAS-STING	临床前(细胞/动物)	糖尿病干眼模型中减轻线粒体损伤并抑制 cGAS-STING[26]	具有多靶点代谢效应;缺乏干眼临床及局部眼用长期安全性资料
红景天苷	AMPK-SIRT1/自噬	临床前(细胞/动物)	促进自噬并减轻氧化应激[58]	具有多效性;通路必要性仍需更强遗传学验证
褪黑素	HO-1/自噬通量	临床前(细胞/动物)	降低氧化负荷并恢复自噬通量[38]	同时影响抗氧化、炎症和线粒体功能,单通路归因有限
Lacripep	FOXO3 相关自噬/上皮稳态	早期临床(首次人体研究)	204 例首次人体随机研究:主要终点未显著改善,部分区域染色及中重度亚组显示改善信号[61]	轻度眼刺激<3%;亚组/次要终点信号仍待确证
纳米二氧化铈-CsA	ROS 清除/免疫调节	临床前(细胞/动物)	纳米递送改善实验性干眼表型[64]	长期材料滞留、组织分布及人体眼表安全性仍需评估
IPL	睑板腺功能、泪膜稳定性;潜在代谢调节	临床(随机对照试验/系统评价)	13 项随机对照试验:OSDI 均数差为-16 分;附加治疗均数差为-7 分[62];24 例配对眼研究提示代谢荧光变化[63]	不良事件证据确定性低;尚未证实直接调控线粒体、内质网或自噬通量

现有研究已从细胞和动物水平证实线粒体损伤、mtDNA 信号、自噬障碍、溶酶体稳态破坏及炎症性细胞死亡参与干眼发生发展,但线粒体—内质网接触、选择性细胞器自噬以及钙和脂质的跨细胞器转运仍缺少直接证据。未来研究需在同一模型中开展时间序列分析,并整合细胞类型特异性敲除、动态通量检测、代谢示踪与超微结构观察,以阐明细胞器应激由早期代偿向晚期失代偿转变的过程。临床研究则需依据疾病亚型与细胞器应激标志物进行患者分层,以明确线粒体抗氧化、自噬功能恢复、蛋白质稳态调节及炎性细胞死亡抑制等干预策略的适宜人群。

不同干眼亚型的细胞器应激可能并不完全一致。水液缺乏型,尤其 Sjögren 综合征相关干眼中,IFN-γ 介导的杯状细胞 UPR、杯状细胞丢失及自噬标志物异常的证据相对集中[29-31,35];蒸发过强型或睑板腺功能障碍相关干眼以泪膜脂质层异常和高渗为突出特征[55],非 Sjögren 综合征干眼中亦可见脂质过氧化负荷升高[47]。混合型干眼可能叠加上述应激特征,但目前缺少不同亚型间直接的细胞器功能比较研究,因此尚不能依据细胞器应激特征完成稳定的临床分子分型。

从证据成熟度看,目前较明确的问题是:高渗/氧化应激能够触发线粒体危险信号、自噬-溶酶体异常和炎症性细胞死亡,并可通过干预部分逆转眼表损伤;争议主要集中于不同细胞器异常的先后顺序、自噬在不同阶段究竟发挥保护还是促损伤作用,以及不同干眼亚型是否共享同一应激网络;尚未解决的关键问题则包括 MAMs 等膜接触位点在干眼中的直接作用、Ca^{2+}和脂质跨细胞器转运的时序变化,以及基础细胞器标志物能否转化为可用于患者分层和疗效预测的临床指标。

2024 年发表的综述从 Nrf2 抗氧化通路系统总结干眼氧化应激及相关药理调控[66],2025 年综述则以铁死亡为主轴,讨论线粒体、内质网和溶酶体异常在干眼中的作用[67]。与上述综述相比,本文不以单一抗氧化通路或特定细胞死亡方式为中心,而是围绕线粒体—内质网—自噬-溶酶体质量控制网络,重点梳理其在高渗应激下的功能互作、争议环节及临床转化阶段,从而将不同机制放入同一眼表稳态框架中理解。

综上所述,通过深入解析线粒体、内质网与自噬-溶酶体系统在干眼发生发展中的动态互作,并结合细胞类型特异性研究、功能通量评估及临床表型分层,有望进一步阐明眼表稳态失衡的关键机制,推动相关研究从基础机制探索向精准诊疗策略转化。

利益冲突声明:本文不存在利益冲突。
作者贡献声明:王文琪论文选题与修改,初稿撰写;荆玺、李楠楠文献检索,资料整理;张洪星选题指导,论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终文本。

参考文献

[1] Perez VL, Chen W, Craig JP, et al. TFOS DEWS III: executive summary. Am J Ophthalmol, 2026,282:135-145.
[2] Stapleton F, Argüeso P, Asbell P, et al. TFOS DEWS III: digest. Am J Ophthalmol, 2025,279:451-553.
[3] Wolffsohn JS, Benítez-Del-Castillo JM, Loya-Garcia D, et al. TFOS DEWS III: diagnostic methodology. Am J Ophthalmol, 2025,279:387-450.
[4] 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.

[5] Bu JH, Liu YB, Zhang RR, et al. Potential new target for dry eye disease-oxidative stress. Antioxidants (Basel), 2024,13(4):422.
[6] Xu K, Liu XN, Zhang HB, et al. Tear film instability is associated with weakened colocalization between occludin and MUC5AC in scopolamine-induced dry eye disease (DED) rats. Int Ophthalmol, 2023,43(2):463-473.
[7] Hou JT, Li C, Guo S, et al. Polarity-driven fluorescence monitoring of lipid droplet dynamics in dry eye disease. Anal Chem, 2024,96(24):9975-9983.
[8] Kumar R, Islinger M, Worthy H, et al. The peroxisome: an update on mysteries 3.0. Histochem Cell Biol, 2024,161(2):99-132.
[9] Li DQ, Chen Z, Song XJ, et al. Stimulation of matrix metalloproteinases by hyperosmolarity *via* a JNK pathway in human corneal epithelial cells. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2004,45(12):4302-4311.
[10] Zhang Y, Yang M, Zhao SX, et al. Hyperosmolarity disrupts tight junction *via* TNF-α/MMP pathway in primary human corneal epithelial cells. Int J Ophthalmol, 2022,15(5):683-689.
[11] Pflugfelder SC, Farley W, Luo LH, et al. Matrix metalloproteinase-9 knockout confers resistance to corneal epithelial barrier disruption in experimental dry eye. Am J Pathol, 2005,166(1):61-71.
[12] Chotikavanich S, de Paiva CS, Li DQ, et al. Production and activity of matrix metalloproteinase-9 on the ocular surface increase in dysfunctional tear syndrome. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2009,50(7):3203-3209.
[13] De Paiva CS, Corrales RM, Villarreal AL, et al. Corticosteroid and doxycycline suppress MMP-9 and inflammatory cytokine expression, MAPK activation in the corneal epithelium in experimental dry eye. Exp Eye Res, 2006,83(3):526-535.
[14] Zhang YJ, Fan TJ. Hyperosmolarity-induced oxidative stress leads to senescence in human corneal epithelial cells (HCEPC) *via* DNA damage, metabolic disturbance and mitophagy decline. Antioxidants, 2025,14(11):1381.
[15] Lian LL, Ye XQ, Wang ZM, et al. Hyperosmotic stress-induced NLRP3 inflammasome activation *via* the mechanosensitive PIEZO1 channel in dry eye corneal epithelium. Ocul Surf, 2025,36:106-118.
[16] Li XJ, Chen C, Chen Y, et al. Oridonin ameliorates ocular surface inflammatory responses by inhibiting the NLRP3/caspase-1/GSDMD pyroptosis pathway in dry eye. Exp Eye Res, 2024,245:109955.
[17] Wang BW, Zeng H, Zuo X, et al. TLR4-dependent DUOX2 activation triggered oxidative stress and promoted HMGB1 release in dry eye. Front Med, 2021,8:781616.
[18] Krokowski D, Guan BJ, Wu J, et al. GADD34 function in protein trafficking promotes adaptation to hyperosmotic stress in human corneal cells. Cell Rep, 2017,21(10):2895-2910.
[19] Li YW, Liu HF, Zeng W, et al. Edaravone protects against hyperosmolarity-induced oxidative stress and apoptosis in primary human corneal epithelial cells. PLoS One, 2017,12(3):e0174437.
[20] Ouyang WJ, Yan D, Hu JY, et al. Multifaceted mitochondrial as a novel therapeutic target in dry eye: insights and interventions. Cell Death Discov, 2024,10(1):398.
[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] Ouyang WJ, Wang SB, Yan D, et al. The cGAS-STING pathway-dependent sensing of mitochondrial DNA mediates ocular surface inflammation. Sig Transduct Target Ther, 2023,8(1):371.
[23] Tan XY, Chen QQ, Chen ZH, et al. Mitochondrial DNA-activated cGAS-STING signaling in environmental dry eye. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2024,65(4):33.
[24] Chi W, Hua X, Chen X, et al. Mitochondrial DNA oxidation induces imbalanced activity of NLRP3/NLRP6 inflammasomes by activation of caspase-8 and BRCC36 in dry eye. J Autoimmun, 2017,80:65-76.
[25] Huang BS, Zhang N, Qiu XY, et al. Mitochondria-targeted SkQ1 nanoparticles for dry eye disease: Inhibiting NLRP3 inflammasome activation by preventing mitochondrial DNA oxidation. J Control Release, 2024,365:1-15.
[26] 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.
[27] Lin JB, Shen XL, Pfeifer CW, et al. Dry eye disease in mice activates adaptive corneal epithelial regeneration distinct from constitutive renewal in homeostasis. Proc Natl Acad Sci U S A, 2023,120(2):e2204134120.
[28] Liu ZH, Xie H, Li L, et al. Single-cell landscape reveals the epithelial cell-centric pro-inflammatory immune microenvironment in dry eye development. Mucosal Immunol, 2024,17(3):491-507.
[29] Coursey TG, Tukler Henriksson J, Barbosa FL, et al. Interferon-γ-induced unfolded protein response in conjunctival goblet cells as a cause of mucin deficiency in sjögren syndrome. Am J Pathol, 2016,186(6):1547-1558.
[30] Pflugfelder SC, De Paiva CS, Moore QL, et al. Aqueous tear deficiency increases conjunctival interferon-γ (IFN-γ) expression and goblet cell loss. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2015,56(12):7545-7550.
[31] Zhang XB, De Paiva CS, Su ZT, et al. Topical interferon-gamma neutralization prevents conjunctival goblet cell loss in experimental murine dry eye. Exp Eye Res, 2014,118:117-124.
[32] Wang XC, Li WN, Zhou QJ, et al. MANF promotes diabetic corneal epithelial wound healing and nerve regeneration by attenuating hyperglycemia-induced endoplasmic reticulum stress. Diabetes, 2020,69(6):1264-1278.
[33] Liu Z, Chen D, Chen X, et al. Autophagy activation protects ocular surface from inflammation in a dry eye model *in vitro*. Int J Mol Sci, 2020,21(23):8966.
[34] Jeyabalan N, Pillai AM, Khamar P, et al. Autophagy in dry eye disease: Therapeutic implications of autophagy modulators on the ocular surface. Indian J Ophthalmol, 2023,71(4):1285-1291.
[35] Byun YS, Lee HJ, Shin S, et al. Elevation of autophagy markers in Sjögren syndrome dry eye. Sci Rep, 2017,7(1):17280.
[36] Yin YY, Zong RR, Bao XR, et al. Oxidative stress suppresses cellular autophagy in corneal epithelium. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2018,59(8):3286-3293.
[37] Wang BW, Peng LL, Ouyang H, et al. Induction of DDIT4 impairs autophagy through oxidative stress in dry eye. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2019,60(8):2836-2847.
[38] Wang BW, Zuo X, Peng LL, et al. Melatonin ameliorates oxidative stress-mediated injuries through induction of HO-1 and restores autophagic flux in dry eye. Exp Eye Res, 2021,205:108491.
[39] Liang LH, Yang X, Zeng H, et al. S100A9-TLR4 axis aggravates dry eye through the blockage of autophagy. Exp Eye Res, 2024,247:110052.
[40] Zhang D, Liang Q, Jiang JX, et al. SIRT3 mitigates dry eye disease through the activation of autophagy by deacetylation of FOXO1. Exp Eye Res, 2025,254:110328.
[41] Wang NN, Zimmerman K, Raab RW, et al. Lacritin rescues stressed epithelia *via* rapid forkhead box O_3 (FOXO3)-associated autophagy that restores metabolism. J Biol Chem, 2013,288(25):18146-18161.
[42] Hu XJ, Feng JY, Pan CJ, et al. HMGB1 promotes lysosome-dependent cell death induced *via* dry eye by disrupting lysosomal

homeostasis. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2025,66(2):5.
[43] Jiang D, Xu W, Peng FL, et al. Tunneling nanotubes-based intercellular mitochondrial trafficking as a novel therapeutic target in dry eye. Exp Eye Res, 2023,232:109497.
[44] Chen H, Gan XL, Li YH, et al. NLRP12- and NLRC4-mediated corneal epithelial pyroptosis is driven by GSDMD cleavage accompanied by IL-33 processing in dry eye. Ocul Surf, 2020,18(4):783-794.
[45] Zhang J, Dai YQ, Yang YJ, et al. Calcitriol alleviates hyperosmotic stress-induced corneal epithelial cell damage *via* inhibiting the NLRP3-ASC-caspase-1-GSDMD pyroptosis pathway in dry eye disease. J Inflamm Res, 2021,14:2955-2962.
[46] Wang L, Tian Y, Zhang H, et al. Caspase 3/GSDME-mediated corneal epithelial pyroptosis promotes dry eye disease. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2025,66(1):24.
[47] Choi W, Lian C, Ying L, et al. Expression of lipid peroxidation markers in the tear film and ocular surface of patients with non-sjogren syndrome: potential biomarkers for dry eye disease. Curr Eye Res, 2016, 41(9):1143-1149.
[48] Liu H, Gambino F, Algenio CS, et al. Inflammation and oxidative stress induced by lipid peroxidation metabolite 4-hydroxynonenal in human corneal epithelial cells. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2020,258(8):1717-1725.
[49] Zuo X, Zeng H, Wang BW, et al. AKR1C1 protects corneal epithelial cells against oxidative stress-mediated ferroptosis in dry eye. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2022,63(10):3.
[50] Hou CT, Xiao J, Wang YH, et al. Astaxanthin activated the SLC7A11/GPX4 pathway to inhibit ferroptosis and enhance autophagy, ameliorating dry eye disease. Front Pharmacol, 2024,15:1407659.
[51] Zuo X, Zeng H, Yang X, et al. Atg5-mediated lipophagy induces ferroptosis in corneal epithelial cells in dry eye disease. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2024,65(14):12.
[52] Zhang RZ, Liang LH, Liao K, et al. Autophagy impairment-derived SQSTM1 accumulation promotes ferroptosis in corneal epithelial cells through ACSL4 in dry eye. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2025, 66(5):23.
[53] Zhang XY, Han C, Yao Y, et al. Current insights on mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes (MAMs) and their significance in the pathophysiology of ocular disorders. Exp Eye Res, 2024,248:110110.
[54] Matusmoto S, Kadoya S, Horiuchi Y, et al. Enhanced mitochondria-associated membrane formation in Fuchs endothelial corneal dystrophy: a novel link between endoplasmic reticulum stress and mitochondrial dysfunction. Jpn J Ophthalmol, 2026,70(2):406-418.
[55] Jones L, Craig JP, Markoulli M, et al. TFOS DEWS III: management and therapy. Am J Ophthalmol, 2025,279:289-386.
[56] Brzheskiy VV, Efimova EL, Vorontsova TN, et al. Results of a multicenter, randomized, double-masked, placebo-controlled clinical study of the efficacy and safety of visomitin eye drops in patients with dry eye syndrome. Adv Ther, 2015,32(12):1263-1279.
[57] Petrov A, Perekhvatova N, Skulachev M, et al. SkQ1 ophthalmic solution for dry eye treatment: results of a phase 2 safety and efficacy clinical study in the environment and during challenge in the controlled adverse environment model. Adv Ther, 2016,33(1):96-115.
[58] Liang Q, Guo RJ, Tsao JR, et al. Salidroside alleviates oxidative stress in dry eye disease by activating autophagy through AMPK-Sirt1 pathway. Int Immunopharmacol, 2023,121:110397.
[59] Georgiev GA, Gh MS, Romano J, et al. Lacritin proteoforms prevent tear film collapse and maintain epithelial homeostasis. J Biol Chem, 2021,296:100070.
[60] Efraim Y, Chen FYT, Cheong KN, et al. A synthetic tear protein resolves dry eye through promoting corneal nerve regeneration. Cell Rep, 2022,40(9):111307.
[61] Tauber J, Laurie GW, Parsons EC, et al. Lacripep for the treatment of primary sjögren-associated ocular surface disease: results of the first-In-human study. Cornea, 2023,42(7):847-857.
[62] Peira N, Ali EM, Modén NK, et al. Effectiveness and safety of intense pulsed light therapy for dry eye symptoms due to meibomian gland dysfunction—a systematic review and meta-analysis. Acta Ophthalmol, 2025,103(4):371-379.
[63] Chiang JCB, Dremin V, Semp DA, et al. Low-level light therapy alone versus combination therapy with intense pulsed light in the treatment of dry eye disease with meibomian gland dysfunction: a randomised paired-eye and mechanism of action trial. Contact Lens Anterior Eye, 2025,48(6):102456.
[64] Cui WY, Chen S, Hu TY, et al. Nanoceria-mediated cyclosporin a delivery for dry eye disease management through modulating immune-epithelial crosstalk. ACS Nano, 2024,18(17):11084-11102.
[65] Zhang ZR, Liu CX, Zhao LY, et al. Systems biology of dry eye: Unraveling molecular mechanisms through multi-omics integration. Ocul Surf, 2025,36:25-40.
[66] Zhang YN, Hu JY, Liu ZG. Targeting Nrf2 signaling in dry eye. Int J Ophthalmol, 2024,17(10):1911-1920.
[67] Li LC, Chen BH. Ferroptosis and organelle roles in dry eye. IScience, 2025,28(10):113527.