

色素上皮衍生因子与干眼的研究进展

叶强¹, 洛松巴宗², 南苏亭¹, 王浩¹, 马进海³, 律鹏¹, 张文芳¹

1. 兰州大学第二医院 眼科, 甘肃 兰州 730030

2. 尼玛县中仓乡卫生院, 西藏 那曲 853213

3. 兰州普瑞眼科医院 眼科, 甘肃 兰州 730030

摘要:干眼是目前严重危害人类视觉生活质量的眼表疾病之一,近年其发病率逐年升高,但具体发病机制目前尚未明确。眼表炎症反应、氧化应激、眼表细胞凋亡、营养保护因子减少等因素在干眼发生中的作用备受关注。色素上皮衍生因子(pigment epithelial derived factor, PEDF)是一种天然的新生血管抑制剂,具有抑制炎症反应、抗氧化应激反应、抗细胞凋亡及神经营养和细胞保护等生物学功能。最新的研究表明 PEDF 在干眼的发病机制中发挥重要作用。本文主要对 PEDF 在干眼发生、发展中发挥的机制及潜在的治疗作用做简要概述,为进一步研究 PEDF 在干眼中的作用并为干眼的治疗提供新思路。

关键词:干眼;色素上皮衍生因子;炎症;综述

中图分类号:R777.2 **文献标志码:**A **文章编号:**1673-3770(2024)03-0151-06

引用格式:叶强,洛松巴宗,南苏亭,等.色素上皮衍生因子与干眼的研究进展[J].山东大学耳鼻喉眼学报,2024,38(3):151-156. YE Qiang, LUOSONG Bazong, NAN Suting, et al. Research progress on pigment epithelial derived factor and dry eye[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2024, 38(3):151-156.

Research progress on pigment epithelial derived factor and dry eye

YE Qiang¹, LUOSONG Bazong², NAN Suting¹, WANG Hao¹, MA Jinhai³, LYU Peng¹, ZHANG Wenfang¹

1. Department of Ophthalmology, the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, Gansu, China

2. Health Center of Zhongcang Town, Nima County, Nagqu 853213, Xizang, China

3. Lanzhou Bright Ophthalmology, Lanzhou 730030, Gansu, China

Abstract: Dry eye is one of the ocular surface diseases seriously endangering the quality of human vision. In recent years, its incidence rate has increased year by year. However, the specific pathogenesis has not been clarified yet. The effects of ocular surface inflammation, oxidative stress, apoptosis of ocular surface cells, and reduction of nutritional protective factors in the occurrence of it have attracted much attention. Pigment epithelial derived factor (PEDF) is a natural neovascular inhibitor, which has biological functions such as inhibiting inflammatory response, resisting stress response, anti apoptosis, nourishing nerves and protecting cells. The latest studies suggest that PEDF plays important roles in the pathogenesis of it. In this review, the mechanism and potential therapeutic effects of PEDF in the occurrence and development of dry eye are briefly summarized, so as to further study the role of PEDF in dry eye and provide new ideas for the treatment of it in the future.

Key words: Dry eye; Pigment epithelium-derived factor; Inflammation; Review

干眼是眼科常见的眼表慢性疾病,目前学者们认为干眼的发生是由于泪膜的动力学及其质与量等因素的改变而引起的泪膜稳定性异常^[1]。患者可表现为眼睛干涩、视物模糊、畏光、甚至疼痛等眼部不适。但很多情况下只能暂时缓解患者的症状,不能解决根本问题^[2-3]。近年来,学者们发现眼表炎症反应、氧化应激、眼表细胞凋亡、营养保护因子减

少等因素在干眼发生中发挥着重要作用^[2-3]。因此,探究干眼的发病机制和寻找最佳的临床诊疗方法是当前研究的热点。最新的研究发现色素上皮衍生因子(pigment epithelial derived factor, PEDF)通过对眼表发挥营养保护、抗炎和免疫调节、改善睑板腺功能等作用在干眼的发病机制中发挥重要作用^[4-6]。现就 PEDF 在干眼中的研究进展予以综述。

收稿日期:2023-10-21

基金课题:兰州大学第二医院萃英学子科研培育计划(CYXZ2021-07,CYXZ2023-09);兰州大学医学教育创新发展项目

第一作者:叶强、洛松巴宗为共同第一作者

通信作者:张文芳。E-mail:zhwenf888@163.com

1 PEDF 与干眼

PEDF 是从胎儿视网膜色素上皮细胞培养液中发现的一种 50 kDa 的内源性人类糖蛋白,属于丝氨酸蛋白酶抑制剂超基因家族成员,PEDF 人类基因位于 17p13.1,包含 8 个外显子和 7 个内含子^[7-8]。研究表明,PEDF 在人类器官和组织中普遍表达,包括大脑、眼部、心脏等部位^[5-6,9]。PEDF 具有多种细胞效应(图 1),尤其在干眼的病理过程中发挥着重要作用。

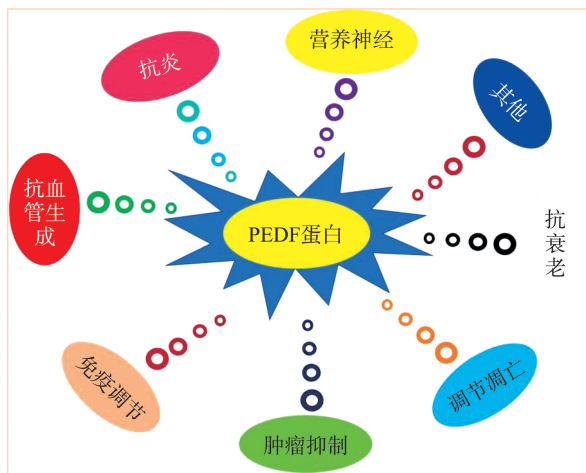


图 1 PEDF 的生理功能

Figure 1 Physiological functions of PEDF

1.1 角膜神经营养与调节

PEDF 不仅可以支持神经细胞生长、保护损伤的神经细胞,还具有促进神经元损伤后的修复、存活和生长能力^[10]。近年来,PEDF 的神经营养和保护作用已成为神经损伤、再生和退化等疾病的研究热点且备受关注^[11-12]。角膜神经是维持眼表稳态的关键组成部分并负责感觉信号传导,角膜神经的形态、数量、敏感性改变可诱发干眼的发生^[13]。例如研究表明^[13-14],糖尿病患者易发生神经病变,2 型糖尿病患者干眼的发病率为 17.5%~33.7%,且发病率随着年龄的增长和糖尿病病程的延长而逐渐升高。在一项 2 型糖尿病大鼠模型研究中发现,实验组角膜上皮损伤修复延迟,泪液分泌量减少,上皮下神经密度降低,而经过 PEDF 治疗后,大鼠泪液分泌量增多,上皮下神经密度增高^[15]。此外,白内障和准分子激光原位角膜磨镶术(laser in situ keratomileusis, LASIK)术后相关干眼的发生机制可能为手术损伤角膜神经造成泪腺和副交感神经信号锐减、泪液分泌减少和泪膜稳定性降低进而诱发干眼的发生^[16-17]。以上研究表明,角膜神经的功能和完整性正常对于维持眼表的稳态至关重要,PEDF 所具有

的神经营养与调节作用可能在干眼的病理过程中扮演着重要角色。

1.2 角膜炎症调控

PEDF 的另一显著功能是具有强大的抗炎、免疫调节作用,在眼表可调节免疫细胞和炎症细胞因子等的表达从而在干眼的病理过程中发挥作用^[5-6]。根据目前的研究,学者们发现眼表炎症损伤在干眼发病机制中起关键作用,可导致眼表泪膜稳定性和渗透压异常^[18]。近年的研究发现,白细胞介素(interleukin, IL)以及肿瘤坏死因子和干扰素等在干眼患者泪液或结膜上皮中的表达水平较正常人群显著升高,尤其是辅助性 T 细胞(helper T cell, Th)17 等分泌的 IL-17 在干眼症中发挥强大的致炎作用^[19-20]。此外,眼表的免疫细胞(如抗原呈递细胞、Th 细胞等)也参与眼表的炎症损伤^[21]。这提示着眼表炎症反应是诱导干眼发生的重要因素以及 PEDF 的免疫调控作用可能与干眼的发生有着密切的关系。

1.3 角膜组织损伤

临床研究发现,干眼患者结膜组织上皮细胞凋亡通路被激活、上皮细胞损伤及凋亡,在动物干眼模型中发现,角膜上皮细胞中半胱氨酸酶-3(Caspase-3)、凋亡调控蛋白(Bax、Fas、Fas L)等表达均显著上调并可诱导细胞凋亡^[2,22]。由此可见,角膜细胞损伤和凋亡在干眼的发生发展过程中发挥重要作用。此外,学者们研究发现,PEDF 具有保护角膜组织免受损伤的作用,能对损伤的角膜细胞进行保护和修复,促进角膜细胞的存活并具有防止角膜细胞发生进一步损伤的作用^[23-24]。例如,当 PEDF 缺失时,可导致小鼠的角膜上皮细胞自发性损伤,然而,当外源性补充 PEDF 时,损伤的角膜细胞发生了修复,体现了 PEDF 具有挽救作用^[23]。这提示角膜细胞损伤、凋亡与干眼的发生有着密不可分的关系,以及 PEDF 对角膜组织的保护作用 and 促进损伤的角膜细胞进行修复对于维持角膜组织的稳态有着重要的作用。

1.4 泪膜稳定性和泪液分泌

泪膜的主要功能是维持眼表微环境的稳态和减少泪液的蒸发以及抵御灰尘、细菌、病毒等侵入防止角膜形成病理免疫反应^[18]。研究发现,眼表中的 PEDF 主要由角膜组织及其邻近的泪腺和睑板腺分泌,此外,PEDF 还具有改善睑板腺的功能,因此 PEDF 具有协助调节泪膜的稳定和分泌的作用^[25]。学者们发现,干眼患者的睑板腺功能和泪膜稳定性降低可导致泪液蒸发过快,从而出现眼睛干涩等相关症状^[26]。学者们还认为泪膜稳定性正常是眼表

稳态的关键之处,此外,泪液分泌正常也是保持眼表稳态的重要因素之一^[27]。因此, PEDF 通过协助维持眼表稳态和调节泪液分泌等的重要作用在干眼的发生中可能发挥不容忽视的作用。

此外,干眼还与饮食习惯、环境、全身以及眼部用药、性激素异常等因素有关^[27]。

2 PEDF 在干眼中发挥的作用

PEDF 对于保持角膜透明性、无血管性、功能完整性和泪膜的正常发挥重要作用。干眼是眼科最常见眼表疾病之一,严重影响患者的健康和生活质量。最新的研究发现, PEDF 在干眼的病理过程发挥着重要的作用(图 2)。

2.1 角膜营养和保护作用

角膜富含大量神经且非常敏感,可通过诱导保护性眨眼和刺激泪液的分泌对损害性的外部刺激做出反应。学者们发现角膜神经的形态、数量、敏感性

改变可诱发干眼的发生^[13]。此外,泪腺感觉输入的丧失也可引起泪腺分泌减少、营养支持减弱,然后导致了眼表干燥^[28-29]。由此可见,角膜神经损伤和感觉异常与干眼的发病有关。PEDF 在维持神经细胞生理功能发挥着不可或缺的作用,在正常人眼表保持平衡, PEDF 对于角膜细胞和角膜神经具有重要的营养作用和保护作用,在角膜细胞的生长过程发挥功能并对已发生损伤的角膜细胞进行保护和修复。有研究发现, PEDF 具有促进角膜细胞损伤后存活和减少损伤的能力^[23-24]。然而,当 PEDF 缺失时,可引起角膜敏感性降低、角膜上皮细胞自发性损伤,同时还会导致角膜基质变薄、基质细胞丢失^[23]。有学者通过局部应用 PEDF 发现可以减轻糖尿病小鼠角膜上皮的损伤,并可增加角膜敏感性和泪液分泌量以及抗氧化应激作用^[4,15,23-24]。总之,根据目前的研究, PEDF 通过对角膜神经和角膜组织提供营养和保护作用在干眼的病理过程中发挥着重要的作用。

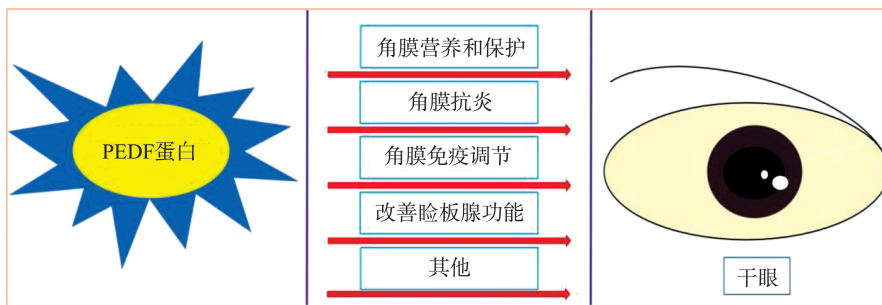


图 2 PEDF 在干眼中发挥的作用
Figure 2 The roles of PEDF in the dry eye

2.2 抗炎和免疫调节作用

近年来,学者们发现 PEDF 具有强大的抗炎和免疫调节功能,尤其在干眼等炎症相关性疾病中的作用机制研究越来越受到学者们的关注^[5-6,30]。研究发现,很多免疫细胞(中性粒细胞、NK 细胞、CD4⁺T 细胞等)和免疫因子(IL-1 β 、IL-17A、转化生长因子- β 、 γ 干扰素和肿瘤坏死因子- α 等)在干眼患者泪液中表达增加,这提示炎症反应在干眼的发生发展及患者预后中发挥重要作用^[5,31]。学者们通过外源性补充 PEDF 发现, PEDF 具有很强的抗炎、免疫调节的作用, PEDF 及其衍生肽可降低小鼠单纯疱疹性角膜炎和糖尿病小鼠玻璃体中的多种免疫细胞和免疫因子的表达^[32-34]。另外,有学者研究发现, PEDF 在干眼模型小鼠角膜上皮细胞中表达上调并可抑制树突状细胞的成熟和主要组织相容性复合体 II 及 CD86 的表达,从而发挥免疫抑制作用,而这种作用可通过阻断内源性 PEDF 表达而消除^[5,35]。近年来, Th1/Th17 介导的免疫炎症反应在

干眼发生发展中的作用备受关注,被认为是干眼发病过程中最核心的细胞炎症因子之一^[36-37]。研究发现, PEDF 可通过促进调节性 T 细胞的免疫抑制能力、减弱 Th17 细胞介导的干眼功能障碍、抑制眼表炎症细胞因子的表达、降低 Th17 细胞的百分比进而抑制干眼的发生^[5-6,38]。以上研究表明, PEDF 在角膜炎症反应,尤其是干眼的病理过程中发挥着重要的抗炎和免疫调节作用,这也提示我们 PEDF 在干眼的病理过程中发挥的抗炎和免疫调节作用将是未来研究干眼的新方向。

2.3 改善睑板腺的功能

与年龄相关的睑板腺萎缩是老年人常见的眼部退行性疾病,其特征包括睑板细胞增殖减少、睑板腺功能降低、睑板腺分泌物的量和(或)质降低,进而导致脂质层的不稳定和眼部症状^[39]。目前尚无有效预防或逆转细胞增殖减少和腺泡组织萎缩的治疗方法。此外,睑板腺功能障碍可诱导大量免疫炎症细胞浸润,是导致干眼发生的重要机制。有研究者

在睑板腺功能障碍患者的角膜上皮细胞和眼睑结膜上皮细胞中检测出大量的免疫炎症细胞和炎症因子^[40-41]。另有研究显示, PEDF 可改善睑板腺的功能, PEDF 在老年小鼠睑板腺中的表达减少, 而外源性补充 PEDF 可诱导睑板腺腺泡细胞增殖、刺激已萎缩的睑板腺组织生长、改善老年小鼠泪膜的稳定性并延长老年小鼠的泪膜破裂时间^[25]。根据目前的研究, 睑板腺功能障碍是导致干眼的重要因素之一, 而 PEDF 具有逆转睑板腺萎缩、诱导基底细胞增殖、促进已萎缩睑板腺再生的作用, 这提示 PEDF 可以通过改善睑板腺的功能从而在干眼的病理过程中发挥作用。如上所述, 这提供了我们研究干眼的新思路。

3 小 结

尽管眼表炎症反应、氧化应激、眼表细胞凋亡、营养保护因子减少等因素在干眼的发生发展中扮演着重要的角色, 但是, 目前我们对于干眼的具体发病机制还知之甚少, 需要学者们进一步探索和研究。近年来, PEDF 作为眼表的一种多功能细胞因子, 其在干眼中的作用备受学者们的关注。随着对 PEDF 研究的深入, 学者们发现 PEDF 通过对角膜提供营养和保护、抗炎和免疫调节以及改善睑板腺的功能等在干眼中发挥重要的作用。因此, 我们认为 PEDF 具有潜在的治疗干眼的临床前景, 是未来干眼研究的新方向。

参考文献:

[1] 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: 免疫性疾病相关性干眼(2021年)[J]. 中华眼科杂志, 2021, 57(12): 898-907. doi:10.3760/cma.j.cn112142-20210929-00466

[2] 韦庆波, 林佳, 顾嘉凌, 等. 针灸治疗干眼症的临床与机制研究现状[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(1): 319-323
 WEI Qingbo, LIN Jia, GU Jialing, et al. Current situation of the clinical and mechanism research of acupuncture therapy treating ophthalmoxerosis [J]. *China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy*, 2021, 36(1): 319-323

[3] 许静. 中西医结合治疗干眼症的研究进展[J]. 内蒙古中医药, 2022, 41(8): 162-164. doi:10.16040/j.cnki.cn15-1101.2022.08.067
 XU Jing. Research progress of xerophthalmia treated by combination of traditional Chinese and western medicine

[J]. *Inner Mongolia Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2022, 41(8): 162-164. doi:10.16040/j.cnki.cn15-1101.2022.08.067

[4] Liu XM, Liu H, Lu XX, et al. PEDF attenuates ocular surface damage in diabetic mice model through its antioxidant properties [J]. *Curr Eye Res*, 2021, 46(3): 302-308. doi:10.1080/02713683.2020.1805770

[5] Ma BK, Zhou YF, Liu RJ, et al. Pigment epithelium-derived factor (PEDF) plays anti-inflammatory roles in the pathogenesis of dry eye disease [J]. *Ocul Surf*, 2021, 20: 70-85. doi:10.1016/j.jtos.2020.12.007

[6] Singh RB, Blanco T, Mittal SK, et al. Pigment epithelium-derived factor enhances the suppressive phenotype of regulatory T cells in a murine model of dry eye disease [J]. *Am J Pathol*, 2021, 191(4): 720-729. doi:10.1016/j.ajpath.2021.01.003

[7] Wang YZ, Liu XC, Quan XY, et al. Pigment epithelium-derived factor and its role in microvascular-related diseases [J]. *Biochimie*, 2022, 200: 153-171. doi:10.1016/j.biochi.2022.05.019

[8] Abooshahab R, Al-Salami H, Dass CR. The increasing role of pigment epithelium-derived factor in metastasis: from biological importance to a promising target [J]. *Biochem Pharmacol*, 2021, 193: 114787. doi:10.1016/j.bcp.2021.114787

[9] Bagdadi N, Sawaied A, AbuMadighem A, et al. The expression levels and cellular localization of pigment epithelium derived factor (PEDF) in mouse testis: its possible involvement in the differentiation of spermatogonial cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(3): 1147. doi:10.3390/ijms22031147

[10] Brook N, Brook E, Dharmarajan A, et al. Pigment epithelium-derived factor regulation of neuronal and stem cell fate [J]. *Exp Cell Res*, 2020, 389(2): 111891. doi:10.1016/j.yexcr.2020.111891

[11] Bascuas T, Zedira H, Kropp M, et al. Human retinal pigment epithelial cells overexpressing the neuroprotective proteins PEDF and GM-CSF to treat degeneration of the neural retina [J]. *Curr Gene Ther*, 2022, 22(2): 168-183. doi:10.2174/1566523221666210707123809

[12] Bai MG, Yu HM, Chen C, et al. Pigment epithelium-derived factor may induce antidepressant phenotypes in mice by the prefrontal cortex [J]. *Neurosci Lett*, 2022, 771: 136423. doi:10.1016/j.neulet.2021.136423

[13] 金梅, 罗晓燕, 曲利利. 19例合并2型糖尿病的干眼症患者干眼症症状、角膜神经病变观察及相关性分析 [J]. *山东医药*, 2022, 62(12): 64-67. doi:10.3969/j.issn.1002-266X.2022.12.015
 JIN Mei, LUO Xiaoyan, QU Lili. Observation and correlation analysis of symptoms of dry eye and corneal neu-

- ropathy in 19 patients with dry eye complicated with type 2 diabetes mellitus [J]. Shandong Medical Journal, 2022, 62(12): 64-67. doi:10.3969/j.issn.1002-266X.2022.12.015
- [14] Huang XB, Zhang P, Zou XR, et al. Two-year incidence and associated factors of dry eye among residents in Shanghai communities with type 2 diabetes mellitus [J]. Eye Contact Lens, 2020, 46(1): S42-S49. doi:10.1097/ICL.0000000000000626
- [15] 栾莉, 邓菲, 贾凡, 等. PEDF-MSCs 对糖尿病大鼠角膜上皮损伤的修复作用及其对上皮下神经表达改变的影响[J]. 潍坊医学院学报, 2020, 42(2): 88-91. doi:10.16846/j.issn.1004-3101.2020.02.002
- LUAN Li, DENG Fei, JIA Fan, et al. Effect of PEDF MSCs on the repair of corneal epithelial injury in diabetic rats and the change of subepithelial nerve expression[J]. Acta Academiae Medicinae Weifang, 2020, 42(2): 88-91. doi:10.16846/j.issn.1004-3101.2020.02.002
- [16] 葛瑞春, 王召格. LASIK 术后干预与干眼症发生的相关性研究[J]. 内蒙古医科大学学报, 2020, 42(6): 617-620. doi:10.16343/j.cnki.issn.2095-512x.2020.06.014
- GE Ruichun, WANG Zhaoge. Correlation between intervention after LASIK and dry eye [J]. Journal of Inner Mongolia Medical University, 2020, 42(6): 617-620. doi:10.16343/j.cnki.issn.2095-512x.2020.06.014
- [17] 段练, 孟凡兰, 党光福. 干眼对屈光性白内障手术的影响[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2022, 36(6): 1-6. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2022.381
- DUAN Lian, MENG Fanlan, DANG Guangfu. Effect of dry eye on refractive cataract surgery [J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2022, 36(6): 1-6. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2022.381
- [18] 万晨阳, 张东蕾, 卢山. 干眼症的发病机制及中医药治疗研究进展[J]. 实用中医内科杂志, 2020, 34(4): 36-43. doi:10.13729/j.issn.1671-7813.Z20191282
- WAN Chenyang, ZHANG Donglei, LU Shan. Pathogenesis of dry eye and research progress of traditional Chinese medicine treatment [J]. Journal of Practical Traditional Chinese Internal Medicine, 2020, 34(4): 36-43. doi:10.13729/j.issn.1671-7813.Z20191282
- [19] Alam J, Yazdanpanah G, Ratnapriya R, et al. IL-17 producing lymphocytes cause dry eye and corneal disease with aging in RXR α mutant mouse [J]. Front Med, 2022, 9: 849990. doi:10.3389/fmed.2022.849990
- [20] 狄宇, 李莹. 干眼炎症反应机制及抗炎治疗的研究进展[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2022, 36(2): 144-150. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2020.484
- DI Yu, LI Ying. Research progress in the inflammatory reaction and anti-inflammatory treatments in dry eye [J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2022, 36(2): 144-150. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2020.484
- [21] Chen YH, Shao CY, Fan NW, et al. The functions of IL-23 and IL-2 on driving autoimmune effector T-helper 17 cells into the memory pool in dry eye disease [J]. Mucosal Immunol, 2021, 14(1): 177-186. doi:10.1038/s41385-020-0289-3
- [22] 王方, 万咪咪, 乐艳芝, 等. 淫羊藿总黄酮对干眼症雄兔泪腺中 Bax 和 Bcl-2 表达的作用研究[J]. 眼科新进展, 2020, 40(9): 817-821. doi:10.13389/j.cnki.rao.2020.0186
- WANG Fang, WAN Mimi, LE Yanzhi, et al. Effect of epimedium total flavonoids on Bax and Bcl-2 expression based on male rabbit of dry eye syndrome [J]. Recent Advances in Ophthalmology, 2020, 40(9): 817-821. doi:10.13389/j.cnki.rao.2020.0186
- [23] Shang ZY, Li CX, Liu XM, et al. PEDF gene deletion disrupts corneal innervation and ocular surface function [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2021, 62(7): 18. doi:10.1167/iovs.62.7.18
- [24] He JC, Pham TL, Kakazu A, et al. Recovery of corneal sensitivity and increase in nerve density and wound healing in diabetic mice after PEDF plus DHA treatment [J]. Diabetes, 2017, 66(9): 2511-2520. doi:10.2337/db17-0249
- [25] Fan NW, Ho TC, Lin EH, et al. Pigment epithelium-derived factor peptide reverses mouse age-related meibomian gland atrophy [J]. Exp Eye Res, 2019, 185: 107678. doi:10.1016/j.exer.2019.05.018
- [26] 陆海, 马一平. 干眼症的临床治疗进展[J]. 天津药学, 2020, 32(4): 62-66. doi:10.3969/j.issn.1006-5687.2020.04.022
- LU Hai, MA Yiping. Progress in the clinical treatment of xerophthalmia [J]. Tianjin Pharmacy, 2020, 32(4): 62-66. doi:10.3969/j.issn.1006-5687.2020.04.022
- [27] 韦振宇, 刘含若, 梁庆丰. 我国干眼流行病学的研究进展[J]. 中华眼科医学杂志(电子版), 2020, 10(1): 46-50. doi:10.3877/cma.j.issn.2095-2007.2020.01.008
- WEI Zhenyu, LIU Hanruo, LIANG Qingfeng. Advances on the epidemiology of the dry eye [J]. Chinese Journal of Ophthalmologic Medicine (Electronic Edition), 2020, 10(1): 46-50. doi:10.3877/cma.j.issn.2095-2007.2020.01.008
- [28] Vereertbrugghen A, Galletti JG. Corneal nerves and their role in dry eye pathophysiology [J]. Exp Eye Res, 2022, 222: 109191. doi:10.1016/j.exer.2022.109191
- [29] Lasagni Vitar RM, Rama P, Ferrari G. The two-faced effects of nerves and neuropeptides in corneal diseases [J]. Prog Retin Eye Res, 2022, 86: 100974. doi:10.1016/j.preteyeres.2021.100974

- [30] 张燕, 国希云, 邓娴, 等. 色素上皮衍生因子抗炎机制的相关研究进展[J]. 中国心血管杂志, 2020, 25(3): 286-289. doi:10.3969/j.issn.1007-5410.2020.03.018
 ZHANG Yan, GUO Xiyun, DENG Xian, et al. Research progress on anti-inflammatory mechanism of pigment epithelium-derived factor [J]. Chinese Journal of Cardiovascular Medicine, 2020, 25(3): 286-289. doi: 10.3969/j.issn.1007-5410.2020.03.018
- [31] Ling JW, Chan BC, Tsang MS, et al. Current advances in mechanisms and treatment of dry eye disease: toward anti-inflammatory and immunomodulatory therapy and traditional Chinese medicine[J]. Front Med, 2021, 8: 815075. doi:10.3389/fmed.2021.815075
- [32] He JC, Neumann D, Kakazu A, et al. PEDF plus DHA modulate inflammation and stimulate nerve regeneration after HSV-1 infection [J]. Exp Eye Res, 2017, 161: 153-162. doi:10.1016/j.exer.2017.06.015
- [33] Tian X, Wang TS, Zhang SM, et al. PEDF reduces the severity of herpetic simplex keratitis in mice[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2018, 59(7): 2923-2931. doi:10.1167/iovs.18-23942
- [34] Liu YL, Leo LF, McGregor C, et al. Pigment epithelium-derived factor (PEDF) peptide eye drops reduce inflammation, cell death and vascular leakage in diabetic retinopathy in Ins2(Akita) mice [J]. Mol Med, 2012, 18(1): 1387-1401. doi:10.2119/molmed.2012.00008
- [35] Singh RB, Blanco T, Mittal SK, et al. Pigment Epithelium-derived Factor secreted by corneal epithelial cells regulates dendritic cell maturation in dry eye disease[J]. Ocul Surf, 2020, 18(3): 460-469. doi:10.1016/j.jtos.2020.05.002
- [36] Fan NW, Dohlman TH, Foulsham W, et al. The role of Th17 immunity in chronic ocular surface disorders [J]. Ocul Surf, 2021, 19: 157-168. doi:10.1016/j.jtos.2020.05.009
- [37] Chen YH, Dana R. Autoimmunity in dry eye disease - An updated review of evidence on effector and memory Th17 cells in disease pathogenicity [J]. Autoimmun Rev, 2021, 20(11): 102933. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102933
- [38] Ho TC, Fan NW, Yeh SI, et al. The therapeutic effects of a PEDF-derived short peptide on murine experimental dry eye involves suppression of MMP-9 and inflammation [J]. Transl Vis Sci Technol, 2022, 11(10): 12. doi:10.1167/tvst.11.10.12
- [39] 李威, 张斌. 优化脉冲光联合睑板腺按摩治疗睑板腺功能障碍的临床效果观察 [J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2021, 35(2): 105-109. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2020.341
 LI Wei, ZHANG Bin. Effects of optimal pulse technology combined with meibomian gland massage to treat meibomian gland dys-function [J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2021, 35(2): 105-109. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2020.341
- [40] Qazi Y, Kheirkhah A, Blackie C, et al. Clinically relevant immune-cellular metrics of inflammation in meibomian gland dysfunction [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2018, 59(15): 6111-6123. doi:10.1167/iovs.18-25571
- [41] Pinto RDP, Abe RY, Gomes FC, et al. Meibomian gland dysfunction and dry eye in keratoconus [J]. Arq Bras Oftalmol, 2021, 85(4): 406-410. doi:10.5935/0004-2749.20220056

(编辑:李纬)