

睑板腺功能障碍实验模型及应用现状

毕赵静^{1,2}, 李元彬²

1. 潍坊医学院 临床医学院, 山东 潍坊 261053
2. 青岛大学附属烟台毓璜顶医院 眼科, 山东 烟台 264000

摘要: 睑板腺功能障碍 (meibomian gland dysfunction, MGD) 是临床常见的眼表疾病, 严重影响患者的日常生活质量。目前 MGD 发病机制与治疗手段的相关研究已逐渐成为干眼的研究热点, 为此建立一个稳定有效的实验模型对于 MGD 的深入探索是必要的前提。MGD 实验模型目前主要分为在体模型和离体模型两大类: 在体模型主要通过药物诱导、手术诱导、基因敲除以及转基因方式建模; 离体模型是指在体外模拟睑板腺的病理生理。本文就目前报道的多种 MGD 实验模型及其应用评价进行简要综述。

关键词: 睑板腺功能障碍; 干眼; 睑板腺上皮细胞; 睑板腺外植体; 动物模型

中图分类号: R777.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1673-3770(2024)04-0159-07

引用格式: 毕赵静, 李元彬. 睑板腺功能障碍实验模型及应用现状[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2024, 38(4): 159-165. BI Zhaojing, LI Yuanbin. Current status of experimental models and applications of meibomian gland dysfunction[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2024, 38(4): 159-165.

Current status of experimental models and applications of meibomian gland dysfunction

BI Zhaojing^{1,2}, LI Yuanbin²

1. School of Clinical Medicine, Weifang Medical University, Weifang 261053, Shandong, China
2. Department of Ophthalmology, The Affiliated Yantai Yuhuangding Hospital of Qingdao University, Yantai 264000, Shandong, China

Abstract: Meibomian gland dysfunction (MGD) is a common ocular surface disease in clinics that seriously affects the quality of patients' daily life. To date, related research on the pathogenesis and treatment of MGD has gradually become a research hotspot in dry eye. Therefore, the establishment of a stable and effective experimental model is a prerequisite for further exploration of MGD. The experimental models of MGD are divided into two categories; in vivo and in vitro models. The in vivo model is modeled mainly by drug induction, surgical induction, gene knockout, and transgenic methods. The in vitro model is used to simulate the pathophysiology of meibomian glands in vitro. This paper briefly reviews several MGD experimental models reported so far and their evaluation.

Key words: Meibomian gland dysfunction; Dry eye; iHMGE; Meibomian gland explant; Animal models

睑板腺功能障碍 (meibomian gland dysfunction, MGD) 是一种多因素导致的慢性、弥漫性睑板腺疾病, 以睑板腺终末导管阻塞、腺泡萎缩及分泌睑脂的质和(或)量异常为主要病理特征, 可引起眼表微环境失衡、眼部不适及视功能障碍^[1-2]。在全球开展的流行病学研究中^[3], 干眼 (Dry eye, DE) 的患病率估计在 5% 至 50%, 是眼科最常见的疾病之一。根据泪液主要成分或功能异常分类, DE 可分为 5 种类型: 水液缺乏型、脂质异常型、黏蛋白异常型、泪液动力学异常型及混合型^[4], 而 MGD 是脂质异常型 DE 的主要病因^[1]。有调查显示^[5], 亚洲地

区 MGD 患病率高达 70%, 虽然国内外关于 MGD 的临床和基础研究在不断深入, 但由于其发病机制的关键环节尚未阐述清楚, 为此选择科学、可行和适当的实验模型对于 MGD 发病机制的研究以及药物的研发等方面具有重要意义。MGD 的模型构建主要分为离体模型和在体模型。离体模型包括二维层面的睑板腺上皮细胞和三维层面的睑板腺外植体的诱导培养; 在体模型是指通过药物诱导、手术干预、基因敲除或转基因方式建立的动物模型。目前这 2 种模型被广泛的应用于 MGD 生理、机制及治疗药物等不同方面的研究。在文中我们简述了睑板腺的

构成和病理生理,并针对 MGD 实验模型的研究进展及对其的评价作一综述。

1 睑板腺的解剖和病理生理

睑板腺 (Meibomian glands, MG) 位于上下眼睑的睑板内,单个 MG 由 10~15 个全分泌腺泡组成,这些腺泡排列在一个中央导管周围,并通过短的周围导管与中央导管相连。中央导管一端为盲端,另一端则继续伸入由表皮构成的分泌导管并在眼睑边缘后部形成 MG 的开口。由腺泡产生的富含脂质的睑脂进入导管系统后,在分泌导管周围的瑞莱氏肌协助下通过 MG 开口到达眼表,从而构成泪膜外部的脂质层^[6](图 1)。睑板腺的组织病理学改变常表现为腺泡和(或)导管的囊性扩张、腺泡萎缩和肉芽肿性炎症,其可能会直接或间接导致导管和 MG 开口的阻塞从而进一步影响脂质层。而当脂质层的质和(或)量出现任何变化时都会导致泪膜稳态的失衡,泪膜破裂时间缩短,进而使得泪膜的水液层暴露在环境中发生过度蒸发^[7]。泪膜的过度蒸发会使眼表长期处于高渗环境,从而诱发眼表一系列的炎症级联反应,最终触发恶性循环形成 DE^[8]。

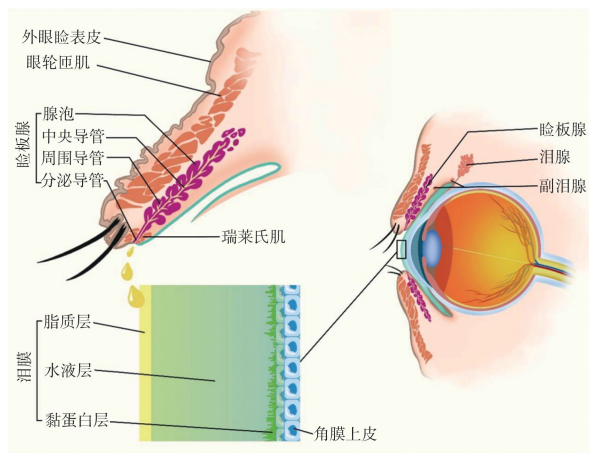


图 1 睑板腺及泪膜的解剖示意图

Figure 1 Diagram of the anatomy of the meibomian glands and tear film

2 离体模型

2.1 睑板上皮细胞诱导培养

MGD 是干眼主要的病因之一^[9]。为此,加强 MG 稳态的管理和脂质调节系统的理解对深入 MGD 相关干眼的机制研究是至关重要的。MG 的腺泡是由许多充满分泌性上皮细胞(即睑板腺细胞)构成的^[10]。Liu 等^[11]通过对睑板腺细胞转染逆转录病毒的人类端粒酶使其生长并永生化为睑板腺上皮细胞(imortalised human meibomian gland

epithelia cell, iHMGEc)系,以促进对 MG 分子机制的研究。脂质是被分化成熟的睑板腺细胞通过整体分泌的方式释放到泪膜中,因此睑板腺细胞的分化在这一过程中尤为重要。据报道,一些组织培养补充剂可以促进 iHMGEc 的分化和脂质分泌,包括血清^[12]、多不饱和脂肪酸(PUFAs: ω -3 and ω -6 fatty acids)^[13]、生长因子^[14]、激素(胰岛素、二氢睾酮、 β -雌激素)^[15]等。Kim 等^[16, 17]在无血清培养条件下,使用氧化物酶体增殖激活物受体- γ (peroxisome proliferator activator receptor- γ , PPAR γ)激动剂罗格列酮(30 μ M)处理 iHMGEc,结果表明 iHMGEc 中脂质分泌显著增加,机制学上提示了 PPAR γ 信号通路被激活后能在一定程度上介导 iHMGEc 的分化、促进中性脂质积累以及上调促脂基因的表达,如脂肪细胞相关分化蛋白(adipocyte related differentiation protein, ADFP)、极长链脂肪酸的延长蛋白(elongation of very long chain fatty acid 4, ELOVL4)和脂肪酸结合蛋白(fatty acid binding protein 4, FABP4)等。Liu 等^[18]发现 iHMGEc 在缺氧或含有阿奇霉素^[19]的培养条件下,也能够增强皮脂细胞末端分化的生物标志物-脱氧核糖核酸酶 2(Deoxyribonuclease II, DNase II)的活性。Ziemanski 等^[20-21]为离体水平上探究 MGD 机制推进了重要一步,在使用罗格列酮(50 μ M)和 2% 血清对 HMGEc 诱导分化 48 h 后,他们通过对细胞成分分析发现细胞中的胆固醇酯成分比例更接近睑脂。

Nuwormegbe 等^[22]介绍了一种新的三维培养模型,在增殖培养基中将 iHMGEc 培养成球状体,再使用不同的诱导剂进行处理, iHMGEc 表现出向导管或细胞类器官分化的潜力。但由于体外细胞模型的限制性,目前尚未研究出可以让 iHMGEc 产生完全类似于人类泪液脂质组成成分的培养条件。但睑板腺细胞体外培养和从干细胞中生成 MG 类器官的创新方法对于探索开发更模拟人类 MG 体内生物学的模型以及促进 MGD 相关干眼的研究是非常重要的。

2.2 睑板腺外植体诱导培养

功能正常的 MG 对于眼表健康是至关重要的,其产生的脂质是泪膜脂质层的主要成分,能够保持泪膜的稳定性并防止泪液蒸发^[10]。既往研究认为 MGD 的始发因素主要是 MG 导管上皮的过度角化及腺体的萎缩^[23]。Xu 等^[24]在含有阿奇霉素的培养基中培养小鼠睑板腺外植体,发现外植体中的脂质累积增加,这与之前的细胞模型现象是一致的。与此同时,他们在促炎细胞因子 IL-1 β 干预的小鼠

睑板腺外植体中发现上皮角质化的生物标志物角蛋白 1 (Keratin 1, Krt1) 表达水平显著提高,并伴随着外植体导管过度角化。同样的,陈华等^[25]在金黄色葡萄球菌粗提取物 (*Staphylococcus aureus*, SACEs) 处理过的小鼠 MG 外植体中也观察到了 IL-1 β 和 Krt1 水平的显著高表达,由此推测 SACEs 可能会诱导 MG 的过度角化和腺泡细胞的异常分化并增加炎症因子的表达。虽然目前不能完全模拟 MG 在人体中的生理过程,但这种新型的器官型培养模型可用于研究 MGD 的发病机制,并为未来探索治疗策略提供一条新途径。

3 在体模型

3.1 药物诱导模型

3.1.1 异维 A 酸

据报道,异维 A 酸由于能够诱导多种炎症因子的表达上调,所以被广泛应用于炎症相关的疾病模型中^[26-27]。而炎症与 MGD 的发生发展密切相关^[28],更重要的是异维 A 酸还具有很强的抗脂活性,仅在 6 周内就能使皮脂产量减少 90%^[29],因此接触异维 A 酸被认为是发生 MGD 的危险因素之一。Ibrahim 等^[30]使用异维 A 酸处理雄性白化大鼠,结果显示异维 A 酸组大鼠的腺泡组织平均面积显著减少,导管上皮内膜出现增厚和角化。Karadag 等^[31]给 Wistar 大鼠口服两种不同浓度的异维 A 酸,发现 7.5 mg/kg 和 15 mg/kg 组的 MG 腺泡大小以及结膜杯状细胞的数量均较对照组显著减少,然而 7.5 mg/kg 和 15 mg/kg 组之间却无显著差异,该研究表明异维 A 酸可以诱导 MGD 的发生,但其剂量对 MGD 的程度可能无明显影响。Zhang 等^[32]发现口服异维 A 酸的大鼠 MG 导管上皮明显增厚,促脂基因 PPAR γ 、ADRP、ELOVL4 及 FABP4 显著降低。虽然异维 A 酸可以诱导 MGD,但该模型造模时间相对较长且未能引起与人类临床相似的睑板腺萎缩。

3.1.2 明矾和百日咳毒素

Reyes 等^[33]通过给小鼠注射明矾和百日咳毒素混合的卵清蛋白制备过敏性眼病 (Allergic eye disease, AED) 模型,2 周后发现小鼠睑板腺开口阻塞伴有牙膏样分泌物,与 MGD 的体征是一致的。随后,Singh 等^[34]则是使用 AED 小鼠模型来评估 5% 立他司特滴眼液对 MGD 的疗效,结果显示,立他司特滴眼液可以通过局部拮抗 LFA-1/ICAM 来选择性抑制相关免疫反应,证实其可以在一定程度上改善 MG 堵塞的临床症状。然而使用该模型时要考

虑 MGD 致病原因是否会影响实验结果,具有一定局限性。

3.1.3 完全弗氏佐剂

已有的文献表明,睑缘炎是一种常涉及睑板腺病变的睑缘慢性炎症^[35]。睑板腺长时间的炎症封闭可能会引起导管上皮角化过度,进而会引起腺体分泌的脂质成分改变,导致泪膜的不稳定和 MGD 相关干眼。由此,Miyake 等^[36]通过在兔上睑缘皮下注射完全弗氏佐剂 (complete freund's adjuvant, CFA) 建立了一种新的 MGD 模型,以便于研究伴有睑缘炎的 MGD 的发病机制。在裂隙灯下检查发现,与正常兔的眼睑相比,造模组的睑缘周围有毛细血管扩张,并且 MG 孔有牙膏状睑脂阻塞。组织病理学显示肉芽组织伴有炎性细胞浸润、导管上皮过度角化和睑板腺导管囊性扩张。Lu 等^[37]也通过注射 CFA 的方法建立了小鼠 MGD 炎症模型,并在造模成功后对 MGD 小鼠进行 3 次强脉冲光 (Intense pulsed light, IPL) 治疗。结果显示,在 IPL 治疗后,MGD 小鼠的症状出现明显好转。该模型可用于研究炎症相关的 MGD 的潜在机制,并对该疾病候选药物的疗效进行评估。

3.1.4 链脉佐菌素

大量临床研究数据显示,与非糖尿病患者相比,糖尿病患者被检测出更多睑板腺功能不良的参数,推测糖尿病患者可能更易患 MGD^[38-39]。Ding 等^[40]使用葡萄糖、胰岛素、胰岛素样生长因子-1 及其阻断剂等处理过的 iHMGEc 进行离体实验,证明了胰岛素缺乏和高糖对 iHMGEc 有害。综上可知 MGD 可能与高血糖有关,然而糖尿病引起的 MGD 的病理过程仍不明确。Guo 等^[41]为了深入研究糖尿病诱导 MGD 的病理改变,通过注射链脉佐菌素 (Streptozotocin, STZ) 制备糖尿病大鼠模型来观察 MGD 的病理过程。在造模 4 个月后观察到糖尿病大鼠的睑板腺开口有脂质沉积,MG 表现结构紊乱,腺泡皱缩且有脱落;而经二甲双胍干预治疗后的糖尿病大鼠,MG 的形态保持良好,进一步证实长期的糖尿病可导致 MGD。随着糖尿病人群的日益庞大,两者相关性的机制研究越来越受到重视。该模型制备时间较长但操作简单,重复性好。

3.2 手术干预模型

研究表明,可以通过烧灼破坏兔睑板腺使其功能失调来建立 MGD 模型^[42]。其主要的原理是诱导睑板腺开口外部的角化,从而造成睑板腺口因瘢痕形成堵塞、导管阻塞以及腺体囊性扩张,最终导致 MGD。但也有研究表明,相对于兔和犬类,鼠 MG

的脂质组成更接近人类^[43]。Dong 等^[44]在裂隙灯显微镜下,将一根细长的金属导丝插入大鼠上、下睑板腺孔并电灼导丝来破坏部分睑板腺孔。术后 4 周观察到大鼠睑板腺开口轻度扩张,部分被分泌物阻塞,角膜在荧光素染色后可以看到着染的斑点甚至斑块,其角膜上皮的损伤被认为是干眼导致的,这符合 MGD 的体征。该模型操作简单且造模时间较短,但要避免创面过大引发其他炎症反应。

3.3 基因模型

3.3.1 载脂蛋白 E 基因 (apolipoprotein E, ApoE)

Bu 等^[45]通过研究患有高脂血症的载脂蛋白 E 基因敲除 (ApoE^{-/-}) 的小鼠,发现其 MG 腺泡形态异常,导管扩张并伴有睑板腺开口脂质的过度沉积,表现出 MGD 的典型特征。同时,ApoE^{-/-}小鼠 MG 腺管角化异常增加,炎症细胞浸润到腺泡细胞中,并且伴随着核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 信号通路被激活,氧化应激水平上调明显,该基因小鼠可以作为 MGD 模型来进一步研究睑板腺与高脂血症的关系。

3.3.2 成纤维细胞生长因子受体 2 (recombinant fibroblast growth factor receptor 2, Fgfr2)

Reneker 等^[46]发现 Fgfr2 基因在人和小鼠 MG 的腺泡以及导管上皮细胞中均有高表达,同时他们通过给三重转基因 (Fgfr2CKO) 小鼠喂食含多西环素 (Doxycycline, Dox) 的饲料来诱导 Fgfr2 的敲除。其研究结果显示,与正常小鼠相比,Fgfr2 缺失导致 Fgfr2CKO 小鼠的睑板腺细胞分化和成熟受损,MG 出现严重的萎缩,这表明维持 MG 正常的生理形态依赖于 Fgfr2。Yang 等^[47]通过给 Fgfr2CKO 小鼠腹腔分次注射 Dox 诱导 MGD,发现注射 2 次 Dox 的 Fgfr2CKO 小鼠 MG 比注射 1 次萎缩明显加重,表明 Dox 的剂量和给药频率可调控 MG 的萎缩程度,建立了严重程度可调的 MG 萎缩模型。

3.3.3 Cu, Zn-超氧化物歧化酶-1 基因 (superoxide dismutase, Sod1)

Ibrahim 等^[48]通过观察 Cu, Zn-超氧化物歧化酶-1 基因敲除 (Sod1^{-/-}) 小鼠睑板腺的变化,发现相对于野生鼠 (+/+) 来说,无论是青年还是老年的 Sod1^{-/-}小鼠在 MGD 相关的检测指标上均有明显差异,说明 Sod1^{-/-}小鼠可能更易遭受氧化应激诱发干眼的症状。与此同时,相比于 10 周龄、50 周龄时的 Sod1^{-/-}小鼠显示出年龄相关性 MGD 的病理表现,包括腺周炎症细胞浸润增加,MG 腺泡密度减少,腺周纤维化增加,这表明氧化应激可能在年龄相关性 MGD 的发病起到关键作用。Ikeda 等^[49]在给 50 周

龄的 Sod1^{-/-}小鼠使用 3% 地夸磷索钠滴眼液 (6 次/天,2 周) 治疗后,发现局部使用可以改善 Sod1^{-/-}小鼠的眼表,稳定泪膜并减少 MG 腺泡的角化。该模型可以用于年龄相关性 MGD 的发病机制的研究及相关治疗药物的评估。

3.3.4 酰基辅酶 a: 蜡醇酰基转移酶 2 基因 (Awat2)

Widjaja-Adhi 等^[50]报道了一种酰基辅酶 a: 蜡醇酰基转移酶 2 敲除 (Awat2^{-/-}) 小鼠,发现 Awat2 的缺失会引起小鼠睑板腺开口阻塞,病理显示导管上皮细胞出现过度角化,同时伴有蜡酯的缺乏和胆固醇酯过剩,进一步导致小鼠出现脂质异常型 DE,为 MGD 的研究建立了一种新的基因敲除小鼠模型。

4 总结与展望

多样的 MGD 体内、体外实验模型为研究人员提供了模拟人类 MGD 不同特征及病因的研究基础。近年来国内外的研究学者在建立 MGD 模型方面取得的较大进展并积极地模型运用到疾病机制的研究中。综上所述:相对于使用一种补剂单独培养,联合药物共同培养的 iHMGEC 在分化和脂质分泌上更接近人类 MG,如在含血清的培养基中使用罗格列酮进行处理。虽然仍存在一些缺陷,但 iHMGEC 广泛应用使得睑板腺的病理生理学的广泛研究成为可能。睑板腺器官培养模型更是在三维离体层面为 MGD 的研究提供帮助,目前仍需完善以寻求最佳的培养条件。MGD 动物模型主要分为两大类:一类为损伤或药物诱导的动物模型,如异维 A 酸、明矾和百日咳毒素、完全弗氏佐剂以及链脲佐菌素;另一类为基因敲除或转基因构建的小鼠模型。各种不同的 MGD 动物模型伴随着 MG 发育异常、萎缩、阻塞以及腺泡面积减少等不同的体征及病理表现。通过探讨,我们发现每种 MGD 模型的选择总会存在优劣,虽然目前还没有模型可以完全概括临床 MGD 的所有方面,但它们已经为 MGD 和 DE 的机制研究的发展提供了可能。同时,实验模型为 DE 新药物的研发提供了一个有价值的平台。我们相信,随着研究的不断深入,MGD 实验模型构建也将不断完善。

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, 等. 中国睑板腺功能障碍专家共识: 定义和分类 (2023 年) [J]. 中华眼科杂志, 2023 (4): 256-261. doi: 10.3760/cma.j.cn11242-20230114-00023

- [2] Yerramothu P, Vijay AK, Willcox MDP. Inflammasomes, the eye and anti-inflammasome therapy[J]. *Eye*, 2018, 32(3): 491-505. doi:10.1038/eye.2017.241
- [3] Hassanzadeh S, Varmaghani M, Zarei-Ghanavati S, et al. Global prevalence of meibomian gland dysfunction; a systematic review and meta-analysis[J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2021, 29(1): 66-75. doi:10.1080/09273948.2020.1755441
- [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: 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
- [5] Dell SJ, Gaster RN, Barbarino SC, et al. Prospective evaluation of intense pulsed light and meibomian gland expression efficacy on relieving signs and symptoms of dry eye disease due to meibomian gland dysfunction[J]. *Clin Ophthalmol*, 2017, 11:817-827
- [6] Baudouin C, Messmer EM, Aragona P, et al. Revisiting the vicious circle of dry eye disease; a focus on the pathophysiology of meibomian gland dysfunction[J]. *Br J Ophthalmol*, 2016, 100(3): 300-306. doi:10.1136/bjophthalmol-2015-307415
- [7] Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report[J]. *Ocul Surf*, 2017, 15(3): 438-510. doi:10.1016/j.jtos.2017.05.011
- [8] Li H, Li JF, Hou CT, et al. The effect of astaxanthin on inflammation in hyperosmolarity of experimental dry eye model in vitro and in vivo[J]. *Exp Eye Res*, 2020, 197: 108113. doi:10.1016/j.exer.2020.108113
- [9] 肖西立, 聂渝晓, 陈婕. 国内近 10 年干眼相关研究: 基于 Citespace 的可视化分析[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2021, 35(2): 86-97. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2020.271
XIAO Xili, NIE Yuxiao, CHEN Jie. Visual analysis of domestic studies on dry eye syndrome in the past ten years using Citespace[J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University* 2021, 35(2): 86-97. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2020.271
- [10] Dietrich J, Garreis F, Paulsen F. Pathophysiology of meibomian glands-an overview[J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2021, 29(4): 803-810. doi:10.1080/09273948.2021.1905856
- [11] Liu SH, Hatton MP, Khandelwal P, et al. Culture, immortalization, and characterization of human meibomian gland epithelial cells[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(8): 3993-4005. doi:10.1167/iovs.09-5108
- [12] Ziemanski JF, Chen JZ, Nichols KK. Evaluation of cell harvesting techniques to optimize lipidomic analysis from human meibomian gland epithelial cells in culture[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(9): 3277. doi:10.3390/ijms21093277
- [13] Liu Y, Kam WR, Sullivan DA. Influence of Omega 3 and 6 fatty acids on human meibomian gland epithelial cells[J]. *Cornea*, 2016, 35(8): 1122-1126. doi:10.1097/ICO.0000000000000874
- [14] Liu SH, Kam WR, Ding J, et al. Effect of growth factors on the proliferation and gene expression of human meibomian gland epithelial cells[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(4): 2541-2550. doi:10.1167/iovs.12-11221
- [15] Han X, Liu Y, Kam WR, et al. Effect of brimonidine, an $\alpha 2$ adrenergic agonist, on human meibomian gland epithelial cells[J]. *Exp Eye Res*, 2018, 170: 20-28. doi:10.1016/j.exer.2018.02.009
- [16] Kim SW, Xie YL, Nguyen PQ, et al. PPAR γ regulates meibocyte differentiation and lipid synthesis of cultured human meibomian gland epithelial cells (hMGEC)[J]. *Ocul Surf*, 2018, 16(4): 463-469. doi:10.1016/j.jtos.2018.07.004
- [17] Kim SW, Brown DJ, Jester JV. Transcriptome analysis after PPAR γ activation in human meibomian gland epithelial cells (hMGEC)[J]. *Ocul Surf*, 2019, 17(4): 809-816. doi:10.1016/j.jtos.2019.02.003
- [18] Liu Y, Wang JY, Chen D, et al. The role of hypoxia-inducible factor 1 α in the regulation of human meibomian gland epithelial cells[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020, 61(3): 1. doi:10.1167/iovs.61.3.1
- [19] Liu Y, Ding J. The combined effect of azithromycin and insulin-like growth factor-1 on cultured human meibomian gland epithelial cells[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(9): 5596-5601. doi:10.1167/iovs.14-14782
- [20] Ziemanski JF, Wilson L, Barnes S, et al. Saturation of cholesteryl esters produced by human meibomian gland epithelial cells after treatment with rosiglitazone[J]. *Ocul Surf*, 2021, 20: 39-47. doi:10.1016/j.jtos.2020.11.011
- [21] Ziemanski JF, Wilson L, Barnes S, et al. Triacylglycerol lipidome from human meibomian gland epithelial cells: description, response to culture conditions, and perspective on function[J]. *Exp Eye Res*, 2021, 207: 108573. doi:10.1016/j.exer.2021.108573
- [22] Nuwormegbe S, Park NY, Park HJ, et al. Induction of meibocyte differentiation by three-dimensional, matrigel culture of immortalized human meibomian gland epithelial cells to form acinar organoids[J]. *Ocul Surf*, 2022, 26: 271-282. doi:10.1016/j.jtos.2022.10.004
- [23] Yeotikar NS, Zhu H, Markoulli M, et al. Functional and morphologic changes of meibomian glands in an asymp-

- tomatic adult population[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(10): 3996-4007. doi:10.1167/iovs.15-18467
- [24] Xu KK, Huang YK, Liu X, et al. Organotypic culture of mouse meibomian gland: a novel model to study meibomian gland dysfunction in vitro [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020, 61(4): 30. doi:10.1167/iovs.61.4.30
- [25] Chen H, Gao H, Xie HT, et al. Hyperkeratinization and proinflammatory cytokine expression in meibomian glands induced by *Staphylococcus aureus* [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2021, 62(13): 11. doi:10.1167/iovs.62.13.11
- [26] Knop E, Knop N, Millar T, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction; report of the subcommittee on anatomy, physiology, and pathophysiology of the meibomian gland [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(4): 1938-1978. doi:10.1167/iovs.10-6997c
- [27] Ding J, Kam WR, Dieckow J, et al. The influence of 13-cis retinoic acid on human meibomian gland epithelial cells [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(6): 4341-4350. doi:10.1167/iovs.13-11863
- [28] 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
- [29] Nast A, Dréno B, Bettoli V, et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne-update 2016 - short version [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016, 30(8): 1261-1268. doi:10.1111/jdv.13776
- [30] Ibrahim MAA, Elwan WM. Role of topical dehydroepiandrosterone in ameliorating isotretinoin-induced Meibomian gland dysfunction in adult male albino rat [J]. *Ann Anat*, 2017, 211: 78-87. doi:10.1016/j.aanat.2017.01.007
- [31] Karadag R, Karadag AS, Ozlu E, et al. Effects of different doses of systemic isotretinoin on eyes: a histopathological and immunohistochemical study in rats [J]. *Cornea*, 2020, 39(5): 621-627. doi:10.1097/ICO.0000000000002229
- [32] Zhang P, Tian L, Bao JY, et al. Isotretinoin impairs the secretory function of meibomian gland via the PPAR γ signaling pathway [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2022, 63(3): 29. doi:10.1167/iovs.63.3.29
- [33] Reyes NJ, Mathew R, Saban DR. Induction and characterization of the allergic eye disease mouse model [J]. *Methods Mol Biol*, 2018, 1799: 49-57. doi:10.1007/978-1-4939-7896-0_5
- [34] Singh PP, Yu C, Mathew R, et al. Meibomian gland dysfunction is suppressed via selective inhibition of immune responses by topical LFA-1/ICAM antagonism with lifitegrast in the allergic eye disease (AED) model [J]. *Ocul Surf*, 2021, 21: 271-278. doi:10.1016/j.jtos.2021.03.009
- [35] Qin RS, Tong Hak Tien L. Healthcare delivery in meibomian gland dysfunction and blepharitis [J]. *Ocul Surf*, 2019, 17(2): 176-178. doi:10.1016/j.jtos.2018.11.007
- [36] Miyake H, Oda T, Katsuta O, et al. A novel model of meibomian gland dysfunction induced with complete Freund's adjuvant in rabbits [J]. *Vision*, 2017, 1(1): 10. doi:10.3390/vision1010010
- [37] Lu Y, Yin Y, Gong L. Meibomian gland dysfunction model induced with complete Freund's adjuvant in C57BL/6 mice [J]. *Int J Ophthalmol*, 2020, 13(11): 1705-1712. doi:10.18240/ijo.2020.11.04
- [38] Lin XL, Xu BB, Zheng YX, et al. Meibomian gland dysfunction in type 2 diabetic patients [J]. *J Ophthalmol*, 2017, 2017: 3047867. doi:10.1155/2017/3047867
- [39] Wu HP, Fang X, Luo SR, et al. Meibomian glands and tear film findings in type 2 diabetic patients: a cross-sectional study [J]. *Front Med*, 2022, 9: 762493. doi:10.3389/fmed.2022.762493
- [40] Ding J, Liu Y, Sullivan DA. Effects of insulin and high glucose on human meibomian gland epithelial cells [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(13): 7814-7820. doi:10.1167/iovs.15-18049
- [41] Guo YL, Zhang HJ, Zhao ZY, et al. Hyperglycemia induces meibomian gland dysfunction [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2022, 63(1): 30. doi:10.1167/iovs.63.1.30
- [42] Eom Y, Han JY, Kang B, et al. Meibomian glands and ocular surface changes after closure of meibomian gland orifices in rabbits [J]. *Cornea*, 2018, 37(2): 218-226. doi:10.1097/ICO.0000000000001460
- [43] Butovich IA, Lu H, McMahon A, et al. Toward an animal model of the human tear film: biochemical comparison of the mouse, canine, rabbit, and human meibomian lipidomes [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53(11): 6881-6896. doi:10.1167/iovs.12-10516
- [44] Dong ZY, Ying M, Zheng J, et al. Evaluation of a rat meibomian gland dysfunction model induced by closure of meibomian gland orifices [J]. *Int J Ophthalmol*, 2018, 11(7): 1077-1083. doi:10.18240/ijo.2018.07.01
- [45] Bu JH, Wu Y, Cai XX, et al. Hyperlipidemia induces meibomian gland dysfunction [J]. *Ocul Surf*, 2019, 17(4): 777-786. doi:10.1016/j.jtos.2019.06.002
- [46] Reneker LW, Wang LL, Irlmeier RT, et al. Fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) is required for meibomian gland homeostasis in the adult mouse [J]. *Invest*

- Ophthalmol Vis Sci, 2017, 58(5): 2638-2646. doi:10.1167/iovs.16-21204
- [47] Yang XW, Zhong XW, Huang AJ, et al. Spontaneous acinar and ductal regrowth after meibomian gland atrophy induced by deletion of FGFR2 in a mouse model [J]. *Ocul Surf*, 2022, 26: 300-309. doi:10.1016/j.jtos.2021.11.005
- [48] Ibrahim OM, Dogru M, Matsumoto Y, et al. Oxidative stress induced age dependent meibomian gland dysfunction in Cu, Zn-superoxide dismutase-1 (Sod1) knockout mice [J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e99328. doi:10.1371/journal.pone.0099328
- [49] Ikeda K, Simsek C, Kojima T, et al. The effects of 3% diquafosol sodium eye drop application on meibomian gland and ocular surface alterations in the Cu, Zn-superoxide dismutase-1 (Sod1) knockout mice [J]. *Albrecht Von Graefes Arch Fur Klin Und Exp Ophthalmol*, 2018, 256(4): 739-750. doi:10.1007/s00417-018-3932-x
- [50] Widjaja-Adhi MAK, Silvaroli JA, Chelstowska S, et al. Deficiency in Acyl-CoA: wax alcohol acyltransferase 2 causes evaporative dry eye disease by abolishing biosynthesis of wax esters [J]. *FASEB J*, 2020, 34(10): 13792-13808. doi:10.1096/fj.202001191R
- (编辑:王磊)
-
- (上接第 153 页)
- [46] Mu JF, Zhong HX, Zeng D, et al. Research trends and hotspots in the relationship between outdoor activities and myopia: a bibliometric analysis based on the web of science database from 2006 to 2021 [J]. *Front Public Health*, 2022, 10: 1047116. doi:10.3389/fpubh.2022.1047116
- [47] Ulaganathan S, Read SA, Collins MJ, et al. Daily axial length and choroidal thickness variations in young adults: associations with light exposure and longitudinal axial length and choroid changes [J]. *Exp Eye Res*, 2019, 189: 107850. doi:10.1016/j.exer.2019.107850
- [48] Chakraborty R, Baranton K, Spiegel D, et al. Effects of mild- and moderate-intensity illumination on short-term axial length and choroidal thickness changes in young adults [J]. *Ophthalmic Physiol Opt*, 2022, 42(4): 762-772. doi:10.1111/opo.12988
- [49] Lan WZ, Feldkaemper M, Schaeffel F. Bright light induces choroidal thickening in chickens [J]. *Optom Vis Sci*, 2013, 90(11): 1199-1206. doi:10.1097/oxp.000000000000074
- [50] Xiong F, Mao T, Liao HF, et al. Orthokeratology and low-intensity laser therapy for slowing the progression of myopia in children [J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 8915867. doi:10.1155/2021/8915867
- [51] Xiong RL, Zhu ZT, Jiang Y, et al. Longitudinal changes and predictive value of choroidal thickness for myopia control after repeated low-level red-light therapy [J]. *Ophthalmology*, 2023, 130(3): 286-296. doi:10.1016/j.ophtha.2022.10.002
- [52] Jiang X, Pardue MT, Mori K, et al. Violet light suppresses lens-induced myopia via neuropeptide Y (NPY) in mice [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, 118(22): e2018840118. doi:10.1073/pnas.2018840118
- (编辑:曾婕)