

针灸治疗干眼的作用机制研究进展

杨光¹, 李茜莹², 杨延婷¹, 张丹¹, 赵越¹, 孔谐和¹, 马晓芃^{1,2}

(1. 上海市针灸经络研究所, 上海 200030; 2. 上海中医药大学, 上海 201203)

【摘要】 目前认为干眼的发生发展与免疫相关性炎症、细胞凋亡与自噬、神经调节异常和性激素水平失调等有关, 泪膜稳态失衡与眼表损害之间的恶性循环是其核心机制。针灸治疗干眼疗效确切, 机制研究方面也取得了较大进展, 该文主要从改善眼表损伤、调节眼表细胞凋亡与自噬、调节免疫、神经和性激素水平方面进行综述, 以期对针灸治疗干眼的临床应用与研究提供借鉴和思路。

【关键词】 针灸疗法; 电针; 干眼; 免疫; 自噬; 凋亡; 综述

【中图分类号】 R246.82 **【文献标志码】** A

DOI: 10.13460/j.issn.1005-0957.2020.13.1110

干眼是以泪膜稳态失衡为主要特征并伴有眼干、眼痒、畏光、怕风、刺痛感、异物感、灼热感等眼部不适症状的多因素眼表疾病^[1]。全世界范围内干眼的发病率约为 5.5%~33.7%, 而在我国, 干眼是眼科门诊最常见的疾病之一, 仅次于屈光不正, 越来越多的人受其困扰^[2]。干眼病理机制尚未完全阐明, 目前认为与免疫相关性炎症、细胞凋亡与自噬、神经调节异常和性激素水平失调有关, 各发病机制相互关联, 互为因果^[3-5]。大量临床研究表明针灸能改善干眼患者主观症状, 提高泪液分泌量(schirmer I test, SIT), 延长泪膜破裂时间(tear film break-up time, TBUT), 且安全、无明显不良反应, 患者依从性较高, 可作为干眼的常规治疗方法^[6-8]。同时机制研究方面也取得了较大进展。因此本文对针灸治疗干眼的作用机制作一综述, 以期对临床针灸治疗干眼提供借鉴与思路。

1 改善眼表损伤

广义的眼表包括结膜、角膜、眼睑、泪器与泪道, 其正常的结构和功能可维持泪膜的稳定性, 稳定的泪膜不仅能保护和润滑眼表, 还保证了视觉质量^[9]。在眼

表, 泪液经历不断分泌、吸收、蒸发和流失的过程, 处于一种动态平衡, 任一环节引起的泪液质、量和动力学异常均可导致干眼, 泪液稳态失衡是干眼发病的核心机制^[10]。

1.1 改善泪腺结构, 促进泪液的合成和分泌

水液是泪膜的主体, 主要由泪腺腺泡上皮细胞合成与分泌。针刺可即刻增加泪液的分泌量, 以水液性泪液为主^[11]。在光镜下可观察到干眼模型兔腺泡内物质大量排空, 腺泡上皮细胞萎缩, 电镜下可见腺泡上皮细胞内有少量粗面内质网, 胞浆较少, 针刺或电针治疗后其腺体结构更加清晰, 腺泡排空更明显, 腺泡上皮细胞扩张, 胞浆增多, 胞内可见丰富的高尔基体, 提示腺泡上皮细胞合成、分泌功能活跃, 表明针刺或电针可显著改善泪腺形态, 促进腺泡细胞的活动, 增加水液性泪液的分泌^[12-15]。

1.2 修复角膜、结膜损伤, 增加黏蛋白分泌

角膜、结膜上皮细胞和杯状细胞分泌的黏蛋白(Mucin, MUC)具有高度亲水性和黏弹性, 可稳定泪膜, 维持黏膜屏障完整。MUC 家族成员 MUC5AC 和 MUC19 为重要的成胶型 MUC, 在杯状细胞共表达, 具有抗菌和清

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目(81904302); 上海市青年科技英才扬帆计划资助(19YF1445000); 上海市卫生健康委员会项目(201940130, 202040249)

作者简介: 杨光(1994—), 女, 实习研究员, 硕士, Email: sunnyyang0415@163.com

李茜莹(1993—), 女, 硕士, Email: 1289073067@qq.com

通信作者: 马晓芃(1973—), 女, 研究员, 博士生导师, Email: pengpengma@163.com

除作用^[16]。干眼可伴有角膜上皮细胞缺损、结膜杯状细胞丢失、鳞状上皮化生等眼表病理损伤,严重影响角膜、结膜分泌 MUC 的功能,导致眼表 MUC5AC、MUC19 表达降低^[17-18]。临床研究发现,针刺治疗后干眼患者泪液黏蛋白总量增加^[19],特别是 MUC5AC^[20]。动物实验发现针刺或电针可增加干眼模型兔结膜杯状细胞密度,减轻结膜鳞状上皮化生,修复角膜上皮细胞缺损,并提高角膜、结膜和泪液中 MUC5AC、MUC19 的表达,提示针刺或电针可能通过改善角、结膜病理损伤,增加黏蛋白分泌^[14, 21]。

1.3 改善睑板腺萎缩,疏通睑板腺开口,促进脂质分泌

泪膜脂质来源于睑板腺分泌的睑脂,覆盖于泪膜最外层,有助于减少泪液蒸发^[22]。睑缘皮肤过度角化造成的睑板腺腺口堵塞可引起睑脂堆积和慢性炎症,导致睑板腺萎缩、缺失,阻碍脂质分泌,睑板腺功能障碍(meibomian gland dysfunction, MGD)被认为是引起蒸发过强型干眼的主要病因^[23]。针刺治疗后患者睑板腺分泌物排出较治疗前明显通畅,且分泌物变得清稀透亮,睑板腺功能得到改善,泪膜稳定性有所提高^[24-25],泪膜脂质层厚度较前增加^[26]。研究者通过比较单纯针刺、温针灸和电针对改善睑板腺功能的疗效发现,在攒竹(BL2)和太阳(EX-HN5)行温针灸可降低睑板腺缺失率,疗效优于单纯针刺^[27],而电针与温针灸在改善睑缘形态和睑板腺缺失方面的疗效无显著差异^[28]。MGD 患者眼表温度降低,增加了睑脂的黏度,使得睑脂分泌不畅^[29]。艾灸燃烧时产生的红外光辐射可穿透机体组织深达 10 mm^[30],红外光能增加睑板腺腺泡直径及密度,降低炎症反应^[31]。艾灸时穴位及周围皮肤温度可达 40℃以上^[32],远高于睑脂熔点,可促进睑脂的融化与流动。而电针的低频电脉冲能刺激腺体震动,也具有疏通腺体导管的作用^[33]。因此,温针、电针疗法的特殊光热生物效应和物理作用可能是改善睑板腺形态,疏通睑板腺开口的重要机制,有助于改善睑板腺功能。

2 调节眼表细胞凋亡与自噬

细胞凋亡是由基因控制的细胞自主、有序的死亡。眼表细胞的异常凋亡抑制了其正常功能,同时抑制了淋巴细胞的免疫功能,发生眼表免疫炎症反应,促进干眼发生发展^[34]。干眼模型兔泪腺导管及上皮细胞中的凋亡诱导因子 Bax、Fas 和 FasL 蛋白表达较正常组显

著升高,凋亡抑制因子 Bcl-2 蛋白显著降低,针刺治疗后 Bax、Fas 和 FasL 蛋白表达显著减少,Bcl-2 蛋白表达增加,提示针刺可抑制泪腺细胞凋亡^[12, 35]。此外,电针治疗后兔干眼模型结膜细胞中 Caspase-3 和 Fas 蛋白表达较治疗前也显著降低,Bcl-2 蛋白表达降低,提示电针还可抑制结膜细胞凋亡^[36]。以上研究表明,针刺或电针可能通过抑制结膜、泪腺细胞凋亡从而恢复眼表细胞正常功能,缓解干眼症状及病理损伤。

最近的研究发现自噬参与了干眼的发病,干眼角膜细胞自噬水平升高,激活细胞自噬可减轻角膜损伤,降低炎症因子表达,而抑制自噬可加重眼表损害,因此自噬可能是治疗干眼的新靶点^[37]。电针可促进干眼模型大鼠角膜、结膜组织自噬体形成,自噬相关蛋白微管相关蛋白 1 轻链 3 II (microtubule-associated protein 1-light chain 3 II, LC3 II)的表达较模型组也显著上升,而选择性自噬接头蛋白(ubiquitin binding protein) p62 表达显著降低,提示提高角膜、结膜细胞自噬水平可能是电针治疗干眼的机制之一^[38]。

3 免疫调节机制

免疫相关性炎症是干眼恶性循环的关键环节,干眼也被认为是一种由眼表免疫失衡导致的黏膜自身免疫性疾病^[39]。眼表高渗状态可破坏固有免疫系统的防御作用,激活炎症相关信号通路,启动适应性免疫反应,介导免疫炎症反应及组织损伤反复发作,导致干眼的发生发展^[4, 39-40]。研究表明,针灸可调节泪液免疫相关蛋白表达,抑制眼表免疫细胞活化,通过调控免疫相关信号通路调节炎症因子、趋化因子及其受体、基质金属蛋白酶(matrix metalloprotein, MMP)等的表达,从而抑制眼表免疫炎症反应,阻断恶性循环。

3.1 调节泪液免疫相关蛋白表达

泪液是眼表免疫系统的重要组成部分,泪液中除水液外还含有大量泪液蛋白可发挥特异性和非特异性免疫功能。乳铁蛋白(lactoferrin, LF)是主要的泪液蛋白之一,在眼表抗菌及免疫调节中起重要作用,干眼患者泪液 LF 水平降低。早期研究显示针刺治疗前后患者泪液 LF 水平无显著变化,但近年来研究针刺后泪液 LF 水平显著升高^[41-42],与动物实验结果一致^[21, 43],提示针刺可能通过提高 LF 表达来抑制眼表炎症反应,需要进一步验证。

随着科学技术的发展, 泪液蛋白质组学为研究针灸治疗干眼的作用机制提供了新技术新方法, 如同位素相对和绝对定量(isobaric tags for relative and absolute quantification, iTRAQ), 二维纳米液相色谱耦合串联质谱法(two-dimensional nano-liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry, 2D Nano-LC-MS/MS)等, 大大提高了检测的灵敏度和精确度。Qiu X 等^[44]应用传统的一维凝胶电泳, 发现针刺可提高干眼模型兔泪液蛋白总含量, 进一步应用 iTRAQ 标记联合 2D Nano-LC-MS/MS 技术证实, 针刺后有 13 种泪液蛋白出现差异表达, 大部分蛋白与免疫反应相关, 如 α -1 抗胰凝乳蛋白酶、载脂蛋白、富含组氨酸糖蛋白、S100-A9 蛋白等。Liu Q 等^[45]同样采用 iTRAQ 标记联合 2D Nano-LC-MS/MS 技术比较了针刺联合人工泪液治疗和单纯人工泪液治疗前后绝经后期干眼患者的泪液蛋白, 共筛选出 142 个表达下调的蛋白和 169 个表达上调的蛋白, 蛋白功能分析表明针刺联合人工泪液组患者泪液中免疫相关蛋白表达较单纯人工泪液组显著升高。以上蛋白质组学研究结果提示, 针刺主要调节泪液免疫相关蛋白表达, 其对眼表免疫的调节可能是重要的作用机制。

3.2 抑制眼表免疫细胞活化

眼表具有多种常驻型免疫细胞, 如 IgA 型浆细胞、T 淋巴细胞、巨噬细胞、朗格汉斯细胞(langerhans cells, LC)、嗜中性粒细胞等, 在眼表共同发挥免疫防御功能。在高渗透压、干燥应力的诱导下, 多种眼表免疫细胞发生异常趋化和活化, 反映眼表免疫状态失衡^[46-48]。在光镜下, 干眼模型兔泪腺和角膜中存在大量淋巴细胞浸润, 腺体间质可见散在浆细胞、巨噬细胞和中性粒细胞, 角膜共聚焦显微镜显示基质层 LC 增多且排列紊乱, 电针或针刺治疗后腺体间质无明显淋巴细胞和浆细胞浸润, 未见小灶性聚集及淋巴滤泡形成, LC 显著减少, 表明眼表免疫炎症反应减轻, 提示电针或针刺可有效抑制多种免疫细胞的异常趋化和活化, 调节眼表免疫^[43, 49-50]。

3.3 调节免疫相关细胞因子表达

免疫相关性炎症在干眼致病中的作用已达成普遍共识。各种细胞因子既是启动眼表免疫反应的驱动因素也是造成眼表损伤的重要效应因子。Zhang D 等^[51]应用蛋白芯片对比电针和单纯针刺治疗后有效病例、无效病例的结膜细胞因子, 结果表明电针可调控单核

细胞趋化蛋白 1、巨噬细胞集落刺激因子、基质金属蛋白酶组织抑制因子 1、趋化因子 RANTES 的异常表达。其中趋化因子 RANTES、基质金属蛋白酶抑制-1 分别与 S I T、TBUT 呈负相关, 电针治疗后二者表达显著下调, 表明电针可能通过抑制 T 细胞趋化性提高 S I T, 通过抑制细胞外基质代谢平衡延长 TBUT。其他研究表明, 针刺治疗后干眼患者泪液中肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 、白细胞介素(interleukin, IL)-1、IL-4、IL-6、CXC 趋化因子受体(CXC chemokine receptor, CXCR)3、CXC 趋化因子配体(CXC chemokine ligand, CXCL)10 的表达显著降低^[52-53]。针刺、电针可下调干眼模型大鼠或兔眼表组织中转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- β 1、TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、IL-18、主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)-II 的表达^[15, 21, 38, 54]。CXCR3 是 Th1 细胞趋化因子受体, 可与配体 CXCL10 共同诱导干眼免疫炎症, 而 TNF- α 是 Th1 细胞的效应因子, 可促进炎症反应; MHC-II 可激活抗原提呈, 反映眼表免疫激活, 其他细胞因子亦与干眼免疫炎症反应密切相关^[55-56]。因此, 针刺、电针可能通过调控眼表免疫相关细胞因子的表达抑制免疫炎症反应。

此外, 针刺对干眼患者血清炎症因子也有调节作用, 可降低血清 TGF- β 、TNF- α 、IL-1 表达^[57]。可见, 针刺不仅能调控眼表局部免疫相关细胞因子的表达, 还可能通过调节机体免疫功能抑制干眼局部免疫炎症反应。

3.4 调控免疫相关信号通路

在针灸调节免疫相关细胞因子表达的基础上, 研究者进一步发现针灸对免疫相关信号通路具有调控作用。电针可显著降低干眼模型兔结膜、泪腺组织中 Toll 样受体(toll-like receptors, TLR)1/2/4/6 的表达, 降低核因子(nuclear factor, NF)- κ B 信号通路上游蛋白募集髓样分化因子 88、TIR 域的接受子蛋白、IL-1 受体相关丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶及下游 NF- κ B p65 蛋白的表达, 提示电针可能通过抑制 TLRs/NF- κ B 信号传导通路发挥免疫调节作用^[58]。活性氧(reactive oxygen species, ROS)/NOD 样受体蛋白(NOD-like receptor pyrin domain containing, NLRP)3 炎症小体信号通路在干眼固有免疫中担任重要作用^[59]。ROS 的激活可使硫氧还蛋白(thioredoxin, TRX)释放硫氧还蛋白互作蛋白(thioredoxin-interacting protein,

TXNIP), 游离的TXNIP与NLRP3绑定并促进炎症小体合成, 释放下游炎症因子^[60]。电针后, 大鼠干眼模型角膜和结膜ROS含量降低, TXNIP、TRX、BRCA1-BRCA2的复合亚基36蛋白酶、NLRP3炎症小体及下游炎症因子IL-1 β 、IL-18表达显著降低, 提示抑制ROS/TXNIP/NLRP3通路活化可能是电针治疗干眼的抗炎免疫调节机制^[38]。可见, 电针可能通过调控多条免疫相关信号通路抑制干眼眼表免疫炎症反应。

4 神经调节机制

泪腺腺泡、导管、肌上皮细胞和血管附近有大量副交感神经, 副交感神经末梢含有乙酰胆碱(acetylcholine, Ach)、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)等神经递质。VIP、Ach均为促进泪腺分泌水和离子的有效刺激因子。针刺或电针后干眼模型兔泪腺组织VIP、Ach浓度较模型组明显增高, 且治疗后泪液量分泌作用时间较长, 提示针刺或电针可提高VIP、Ach, 可能通过神经调节促进泪液分泌^[61-62]。动物实验中, 电针治疗后干眼模型兔泪腺Ach、M3AChR表达显著升高, p44/p42丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)表达显著降低^[50]。Ach可与胆碱能受体结合形成M3AChR, 激活胆碱能信号通路, 而MAPK信号通路的激活参与干眼免疫炎症的发生发展, 抑制该信号通路可减轻炎症反应, 产生神经保护效应^[63], 因此电针可能通过调控MAPK信号通路, 促进Ach分泌, 发挥神经免疫调节作用。此外, JAK2/STAT3信号通路也是重要的神经免疫调节通路。针刺治疗后干眼模型兔泪腺Ach、 $\alpha 7$ 烟碱型Ach受体(nicotinic acetylcholine receptors, nAChR)、JAK2、STAT3表达均显著升高, 提示针刺可能通过上调Ach和 $\alpha 7$ nAChR表达, 激活其介导的JAK2/STAT3信号传导通路, 进行神经免疫调节^[64]。

5 性激素调节机制

眼是性激素作用的靶器官, 在泪腺、睑板腺、结膜、角膜组织中存在雄激素受体和雌激素受体。性激素水平失调可引起眼表免疫失衡或直接造成眼表组织、细胞的病变和功能障碍, 导致干眼的发生发展^[65]。雄激素水平降低可造成睑板腺、泪腺上皮细胞萎缩及功能减退, 同时引发免疫炎症反应, 与干眼发病关系较为明确^[66]。多项研究表明, 针刺可显著升高干眼患者血清睾

酮含量, 提示针刺可升高雄激素水平, 以缓解眼表损伤^[67-68]。雌二醇(estradio, E₂)水平受下丘脑-垂体轴的调节, 其升高和降低都会降低雄激素的生物利用度, 从而导致干眼^[66]。在不同研究中, 针刺对于干眼患者血清E₂的调节作用存在差异。围绝经期干眼患者血清E₂水平降低, 促卵泡激素(follicle-stimulating hormone, FSH)和促黄体生成激素(leuteinizing hormone, LH)水平升高, 针刺可显著升高血清E₂水平, 降低FSH和LH水平^[68-69], 但对于干眼患者(年龄43~62岁, 性别不限), 针刺治疗后血清E₂反而降低^[67]。虽然E₂在干眼发病机制中的作用尚不明确, 但针刺上调雄激素水平作用确切, 可通过调节机体性激素水平, 改善干眼症状。

6 小结与展望

针灸治疗干眼疗效确切, 虽然目前其作用机制尚未完全阐明, 但现有研究显示针灸的作用机制是多靶点且复杂的, 可通过改善眼表结构及功能异常、调控眼表细胞凋亡与自噬、抑制全身及眼表免疫炎症反应、促进神经递质分泌、神经调节和性激素调节多方面, 促进泪液合成与分泌, 修复眼表损伤, 恢复泪膜稳态, 从多个环节入手遏制干眼发病机制的恶性循环。免疫调节是针灸治疗干眼的重要机制, 以整体性和双向性为特点^[70]。已有的研究主要集中在针灸调控炎症因子表达上, 对免疫细胞功能和炎症相关信号通路的研究较为粗浅。根据本文所述, 针灸同时具有免疫调节、神经调节和性激素调节作用, 但三者之间的联系尚不明确。未来, 在深入研究针灸三种调节机制的基础上可着眼于针灸对神经-免疫-内分泌网络的调控机制, 进一步探讨其整体效应。此外, 作为近年来的研究热点, 自噬与免疫、神经损伤相关, 但在干眼发病机制中的研究尚处于起步阶段。多项研究表明针灸对于自噬具有一定的调节作用^[71-72]。初步研究发现电针可提高干眼眼表细胞自噬水平, 进一步研究针灸调节自噬对眼表炎症、神经损伤的作用将对阐释干眼发病机制, 发现治疗新靶点具有重要意义。

参考文献

- [1] Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, *et al.* TFOS DEWS II definition and classification report[J]. *Ocul Surf*, 2017, 15(3):276-283.
- [2] 刘祖国, 王华. 关注干眼慢性疾病管理体系的建设[J].

- 中华眼科杂志, 2018, 54(2):81-83.
- [3] Bron AJ, De Paiva CS, Chauhan SK, *et al.* TFOS DEWS II pathophysiology report[J]. *Ocul Surf*, 2017, 15(3):438-510.
- [4] Yamaguchi T. Inflammatory response in dry eye[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(14):192-199.
- [5] Pflugfelder SC, De Paiva CS. The pathophysiology of dry eye disease: what we know and future directions for research[J]. *Ophthalmology*, 2017, 124(11 Suppl):S4-S13.
- [6] Dhaliwal DK, Zhou S, Samudre SS, *et al.* Acupuncture and dry eye: current perspectives. A double-blinded randomized controlled trial and review of the literature[J]. *Clin Ophthalmol*, 2019, 13:731-740.
- [7] 朱丹,高岑,仲远明.针刺治疗干眼症临床疗效观察[J]. 中国针灸, 2019, 39(8):837-840.
- [8] Kim BH, Kim MH, Kang SH, *et al.* Optimizing acupuncture treatment for dry eye syndrome: a systematic review[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2018, 18(1):145.
- [9] Willcox MDP, Argueso P, Georgiev GA, *et al.* TFOS DEWS II tear film report[J]. *Ocul Surf*, 2017, 15(3):366-403.
- [10] Ulrike S, Mark W, Fiona S. Osmolality and tear film dynamics[J]. *Clin Exp Optom*, 2012, 95(1):3-11.
- [11] 龚岚,孙兴怀,马晓芃,等.针刺对兔泪液分泌的影响及其泪腺形态学变化[J]. 中华眼科杂志, 2006, 42(9):835-837.
- [12] 陈星如,高卫萍.针刺对干眼兔泪腺形态学及泪腺上皮细胞凋亡相关基因蛋白表达的影响[J]. 眼科新进展, 2017, 37(3):210-214.
- [13] Gong L, Sun X. Treatment of intractable dry eyes: tear secretion increase and morphological changes of the lacrimal gland of rabbit after acupuncture[J]. *Acupunct Electrother Res*, 2007, 32(3-4):223-233.
- [14] 兰昌桂,王杰,吕建中.针刺对去势雌兔干眼症模型眼表粘蛋白分泌表达的影响及其机制研究[J]. 四川中医, 2018, 36(8):26-30.
- [15] 刘成勇,秦珊,高卫萍,等.针刺对干眼兔泪腺中转化生长因子- $\beta 1$ 表达的影响[J]. 针刺研究, 2020, 45(9):726-730.
- [16] Corfield, Anthony P. Mucins: A biologically relevant glycan barrier in mucosal protection[J]. *Biochimica Et Biophysica Acta General Subjects*, 2015, 1850(1):236-252.
- [17] Li G, Lu P, Song H, *et al.* Expression of mucins MUC5AC and MUC19 on the ocular surface in dry eye syndrome model of ovariectomized female rabbits[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2019, 28(2):165-169.
- [18] 王冬玲,李雪,吴琼,等.干眼患者活体角膜组织学变化[J]. 国际眼科杂志, 2018, 18(5):945-949.
- [19] Lai MY. Effects of dry eye syndrome and tear film mucin treated with acupuncture[J]. *World Journal of Acupuncture-Moxibustion*, 2011, 21(4):26-28.
- [20] 吴德佩,杨军.针刺对干眼症患者泪液黏蛋白 5AC 表达的影响[J]. 中国中医眼科杂志, 2012, 22(4):267-269.
- [21] 陈国明,陈智尧.针刺对去势雌兔干眼症模型的炎症因子及 MUC5AC、MUC19 表达的影响[J]. 针灸临床杂志, 2017, 33(8):55-59, 79.
- [22] Mantelli F, Arg EP. Functions of ocular surface mucins in health and disease[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2008, 8(5):477-483.
- [23] Chan TCY, Chow SSW, Wan KHN, *et al.* Update on the association between dry eye disease and meibomian gland dysfunction[J]. *Hong Kong Med J*, 2019, 25(1):38-47.
- [24] 李静,张媛,张楠.针刺治疗对睑板腺功能障碍患者泪液分泌的影响[J]. 河北中医药学报, 2019, 34(2):44-47.
- [25] 李能,韦企平.针刺治疗睑板腺功能障碍临床观察[J]. 上海针灸杂志, 2013, 32(10):844-845.
- [26] Nepp J, Tsubota K, Goto E, *et al.* The effect of acupuncture on the temperature of the ocular surface in conjunctivitis sicca measured by non-contact thermography: preliminary results[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2002, 506(Pt A):723-726.
- [27] 贾一凡.温针灸治疗干眼症的疗效观察[D]. 上海:上海中医药大学, 2016.
- [28] 吴丹艳.电针与温针灸治疗干眼症的临床疗效对比研究[D]. 上海:上海中医药大学, 2019.
- [29] Reiko A, Rika S, Shuji M, *et al.* Decreased surface temperature of tarsal conjunctiva in patients with

- meibomian gland dysfunction[J]. *JAMA ophthalmology*, 2013, 131(6):818-819.
- [30] 郭媛, 许雪梅, 尹林子, 等. 不同灸材和艾材燃烧辐射的光谱特性[J]. 中国组织工程研究, 2018, 22(14):2233-2238.
- [31] Yin Y, Liu N, Gong L, *et al.* Changes in the meibomian gland after exposure to intense pulsed light in meibomian gland dysfunction (MGD) patients[J]. *Curr Eye Res*, 2018, 43(3):308-313.
- [32] 林琳, 程珂, 沈雪勇. 不同材质针灸针温针灸温度时间曲线分析[J]. 中国针灸, 2019, 39(12):1301-1307.
- [33] 林美红, 彭金欣, 林群带. 低频电脉冲对产妇产后乳腺疏通及泌乳的影响[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2018, 39(18):2228-2229.
- [34] Ji YW, Lee JH, Choi EY, *et al.* HIF1 α -mediated TRAIL expression regulates lacrimal gland inflammation in dry eye disease[J]. *Invest Ophthalmol Mol Vis Sci*, 2020, 61(1):3.
- [35] 张月梅, 高卫萍. 针刺对去势雄兔干眼模型泪液分泌及泪腺上皮细胞相关蛋白 Fas/FasL 表达的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2012, 14(8):248-250.
- [36] Yang YT, Wei BJ, Zhao Y, *et al.* Effects of electroacupuncture on conjunctival cell apoptosis and the expressions of apoptosis-related proteins Caspase-3, Fas and Bcl-2 in rabbits with dry eye syndrome[J]. *J Acupunct Tuina Sci*, 2020, 18(1):16-23.
- [37] Shisi M, Zhen Y, Songfu F, *et al.* Corneal autophagy and ocular surface inflammation: A new perspective in dry eye[J]. *Exp Eye Res*, 2019, 184:126-134.
- [38] 杨延婷. 基于 ROS/NLRP3 炎症小体信号通路电针治疗干眼症的作用机制研究[D]. 上海: 上海中医药大学, 2018.
- [39] Stern ME, Schaumburg CS, Pflugfelder SC. Dry eye as a mucosal autoimmune disease[J]. *Int Rev Immunol*, 2013, 32(1):19-41.
- [40] Na KS, Hwang KY, Lee HS, *et al.* Wakayama symposium: interface between innate and adaptive immunity in dry eye disease[J]. *BMC ophthalmology*, 2015, 15(Suppl 1):159.
- [41] 石晶琳, 缪晚虹. 针刺对干眼症患者泪液中乳铁蛋白及泪液分泌影响的随机对照试验[J]. 中西医结合学报, 2012, 10(9):1003-1008.
- [42] 邱雪凤, 郑建华. 针刺联合玻璃酸钠滴眼液治疗绝经后干眼临床疗效及其对泪液中乳铁蛋白水平的影响[J]. 上海针灸杂志, 2019, 38(8):879-882.
- [43] 张怡, 蒋姝乐, 许伊勒, 等. 针刺对去势雌兔干眼症模型的实验研究[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(6):1552-1555.
- [44] Qiu X, Gong L, Sun X, *et al.* Efficacy of acupuncture and identification of tear protein expression changes using iTRAQ quantitative proteomics in rabbits[J]. *Curr Eye Res*, 2011, 36(10):886-894.
- [45] Liu Q, Liu J, Ren C, *et al.* Proteomic analysis of tears following acupuncture treatment for menopausal dry eye disease by two-dimensional nano-liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry[J]. *Int J Nanomedicine*, 2017, 12:1663-1671.
- [46] Tibrewal S, Ivanir Y, Sarkar J, *et al.* Hyperosmolar stress induces neutrophil extracellular trap formation: implications for dry eye disease[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(12):7961-7969.
- [47] You IC, Coursey TG, Bian F, *et al.* Macrophage phenotype in the ocular surface of experimental murine dry eye disease[J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2015, 63(4):299-304.
- [48] Lin H, Li W, Dong N, *et al.* Changes in corneal epithelial layer inflammatory cells in aqueous tear-deficient dry eye[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(1):122-128.
- [49] Zhang CH, Zhang LL, Zhang D, *et al.* Influence of electroacupuncture on histomorphology of lacrimal glands and ocular surface in experimental dry eye syndrome[J]. *J Acupunct Tuina Sci*, 2016, 14(5):320-327.
- [50] Xu W, Xie L, Wang YL, *et al.* Intervention of electroacupuncture and acupuncture on expression of related genes on lacrimal gland cholinergic signaling pathway in treating dry eye rabbits[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2016, 9(5):7837-7845.
- [51] Zhang D, Zhao Y, Yang YT, *et al.* A mechanism study of electroacupuncture for dry eye syndrome by targeting conjunctival cytokine expressions[J]. *Curr Eye Res*,

- 2020, 45(4):419-427.
- [52] Tong L, Htoon HM, Hou A, *et al.* Acupuncture and herbal formulation compared with artificial tears alone: evaluation of dry eye symptoms and associated tests in randomised clinical trial[J]. *BMJ Open Ophthalmol*, 2018, 3(1):e000150.
- [53] 吴鲁华, 王雁, 尚姗姗, 等. 针刺治疗睑板腺功能障碍相关干眼的疗效及对泪液中 CXCR3 和 CXCL10 含量的影响[J]. 中国医刊, 2018, 53(11):1273-1276.
- [54] 杨延婷, 董小庆, 郭潇聪, 等. 电针对于眼症兔角膜 TNF- α 、IL-6、MHC-II 调节作用的研究[J]. 上海针灸杂志, 2020, 39(3):365-371.
- [55] Hattori T, Takahashi H, Dana R. Novel insights into the immunoregulatory function and localization of dendritic cells[J]. *Comea*, 2016, 35(Suppl 1):S49-S54.
- [56] Chen Y, Chauhan SK, Shao C, *et al.* IFN-gamma-expressing Th17 cells are required for development of severe ocular surface autoimmunity[J]. *J Immunol*, 2017, 199(3):1163-1169.
- [57] 赵静, 薛思源, 王孙成, 等. 针刺对于眼症血清中炎症因子影响的随机对照试验[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(1):250-252.
- [58] 张丹. 电针治疗干眼症临床疗效观察及其对 TLR/NF- κ B 信号通路调节作用机制研究[D]. 上海:上海中医药大学, 2016.
- [59] Zheng Q, Ren Y, Reinach PS, *et al.* Reactive oxygen species activated NLRP3 inflammasomes initiate inflammation in hyperosmolarity stressed human corneal epithelial cells and environment-induced dry eye patients[J]. *Exp Eye Res*, 2015, 134:133-140.
- [60] Zhou R, Tardivel A, Thorens B, *et al.* Thioredoxin-interacting protein links oxidative stress to inflammasome activation[J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(2):136-140.
- [61] 龚岚, 孙兴怀, 马晓芄. 针刺对兔泪液分泌及泪腺血管活性肠肽浓度的影响[J]. 针刺研究, 2006, 31(6):347-350.
- [62] 高卫萍, 张义彪, 李桥. 针刺对于眼兔模型泪液分泌及泪腺中乙酰胆碱含量的影响[J]. 新中医, 2011, 43(3):134-136.
- [63] 肖位保, 叶纹. 干眼症 MAPK 信号通路研究进展[J]. 国际眼科纵览, 2008, 32(1):34-37.
- [64] 王娇娇, 高卫萍, 丁宁, 等. 针刺对于眼的抗炎作用以及与 JAK2/STAT3 信号转导通路的关系[J]. 眼科新进展, 2019, 39(8):719-722, 727.
- [65] 刘丹, 郭纯刚, 李秀惠, 等. 性激素在干眼发病中作用的研究概述[J]. 中国中医眼科杂志, 2013, 23(4):306-308.
- [66] Sullivan DA, Sullivan BD, Evans JE, *et al.* Androgen deficiency, meibomian gland dysfunction, and evaporative dry eye[J]. *Ann NY Acad Sci*, 2002, 966:211-222.
- [67] 彭清华, 刘慧莹, 姚小磊, 等. 针刺对于眼症患者性激素水平调节的影响[J]. 国际眼科杂志, 2009, 9(8):1534-1536.
- [68] 周丹, 刘桂霞. 针刺治疗围绝经期干眼症疗效评价[J]. 中国中医药信息杂志, 2013, 20(6):74-75.
- [69] 温勇, 曾汉东, 秦智勇, 等. 经络脏腑辨证针灸治疗围绝经期肝肾阴虚型干眼症的临床观察[J]. 中国民族民间医药, 2018, 27(3):111-113.
- [70] 范任重, 金春玉. 针灸对免疫系统相关作用的研究进展[J]. 内蒙古中医药, 2019, 38(6):147-151.
- [71] 潘小丽, 王计雨, 康朝霞, 等. 电针“足三里”对功能性消化不良模型大鼠胃窦 Cajal 间质细胞自噬的影响[J]. 中医杂志, 2019, 60(16):1407-1411.
- [72] 杜琳, 谭成富, 王超, 等. 电针、艾灸预处理对心肌缺血大鼠心肌细胞凋亡和自噬的影响[J]. 针刺研究, 2019, 44(1):31-36.

收稿日期 2020-11-02