

# 关注干眼抗氧化治疗及其新药研究

洪佳旭 徐建江 周旭娇

复旦大学附属眼耳鼻喉科医院眼科, 上海 200031

通信作者: 洪佳旭, Email: jiaxu.hong@fdeent.org

**【摘要】** 干眼在全球的患病率日益升高, 发病机制复杂, 疾病呈慢性过程且治疗效果欠佳。目前认为干眼是多因素导致的眼表疾病, 不同致病因素所致的泪膜不稳定和泪液高渗透压、眼表炎症反应、眼表组织神经感觉异常是其主要自然病理过程, 由于多种因素参与致病及病情多样化的特点, 因此单一的治疗方法疗效不佳。研究发现氧化应激与干眼的发生密切相关, 互为因果。当泪膜稳定性下降时, 氧化应激系统产生的活性氧分子可损伤眼表神经髓鞘和破坏泪膜脂质层稳态, 从而诱发或加重眼表的炎症反应。抗氧化疗法旨在靶向干眼发病的关键因素, 阻断干眼炎症反应各环节的恶性循环, 缓解患者的病情。目前, 国际上的抗干眼创新药物研究已逐渐聚焦于抗炎、抗氧化药物的研发, 且在靶向氧化应激生物标志物、线粒体靶向药物、黏液素分泌促进剂、糖蛋白硒和乳铁蛋白等抗氧化酶以及多功能纳米制剂等方面取得了一定进展, 其中基于纳米材料开发的抗氧化滴眼液具有更好的优势, 预测抗氧化治疗是干眼临床研究的未来方向之一。眼科医师和研究者应充分认识和关注干眼抗氧化治疗的研究进展及其新药的研发, 并积极参与相关研究。

**【关键词】** 干眼; 氧化应激; 抗炎药物; 抗氧化剂; 滴眼液; 药物研发

**基金项目:** 国家自然科学基金项目 (81970766、82171102、82271044); 上海市科技创新行动计划医学创新研究专项项目 (22Y21900900); 上海申康临床三年行动计划五新转化项目 (SHDC2020CR3052B)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20220303-00086

## Focusing on antioxidant treatment of dry eye and novel drug study

Hong Jiaxu, Xu Jianjiang, Zhou Xujiao

Department of Ophthalmology, Eye & ENT Hospital, Fudan University, Shanghai 200031, China

Corresponding author: Hong Jiaxu, Email: jiaxu.hong@fdeent.org

**【Abstract】** Dry eye is becoming more common worldwide. Its pathophysiology is complicated, and its condition is chronic. Treatment options of dry eye are ineffective. As a multifactorial ocular surface disease, tear film instability, tear hyperosmolarity, ocular surface inflammation, and neurosensory abnormalities resulted from various causes are main natural pathological processes of dry eye. This multifactorial process of the disease leads to poor efficacy of single anti-inflammatory therapy. Oxidative stress is closely related to the occurrence of dry eye. During the decrease of tear film stability, reactive oxygen species produced by oxidative stress system damage the myelin sheath of ocular nerve and the lipid layer of tear film, inducing or aggravating the ocular inflammatory response. Targeting the main causes of dry eye's pathogenesis, stopping the vicious cycle of inflammatory responses in each link, and relieving patients' conditions are the main goals of antioxidant therapy. The development of anti-inflammatory and antioxidant medications is currently the main focus of international research on novel anti-dry eye medications. Some progresses have been made in the area of targeting oxidative stress biomarkers, mitochondrial targeting medications, mucin secretion, antioxidant enzymes like glycoprotein selenium and lactoferritin, as well as multifunctional nanoagents, and the antioxidant eye drops using nanomaterials have more advantages. Antioxidant treatment may be one of the potential future avenues of dry eye clinical research. Ophthalmologists and researchers should be fully aware of, pay close attention to and actively participate in investigations that are relevant to dry eye antioxidant therapy and the development of new medications.

**【Key words】** Dry eye; Oxidative stress; Anti-inflammation agent; Antioxidants agent; Ophthalmic solutions; Drug development

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81970766, 82171102, 82271044);

Shanghai Medical Innovation Research Program (22Y21900900); Shanghai Key Clinical Research Program (SHDC2020CR3052B)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20220303-00086

干眼是常见的眼表疾病,据统计,北京市干眼患病率约为 21%,上海市为 15%~30%,在气候干燥的中国西部和高海拔地区,干眼患病率高达 31.93%~52.40%<sup>[1-3]</sup>。干眼的发病机制研究是干眼诊疗研究的基础,研究表明氧化应激是多种眼病发生和发展的关键共同通路,近年来其在干眼发病中的作用引起研究者的高度重视。角膜长期暴露在大气氧环境和其他环境压力源中,是眼表疾病累及的主要靶组织之一。角膜透明且无血管分布,其抗氧化系统主要依赖于泪膜和房水中的抗氧化物<sup>[4]</sup>。干眼患者由于泪膜不稳定难以形成正常的保护效应<sup>[5]</sup>,眼表组织细胞学及动物实验均表明,角膜、结膜和泪腺损伤与氧化应激反应密切相关,如干眼患者眼表组织和泪液中 DNA 氧化损伤产物 8-羟基-2-脱氧鸟苷、脂质氧化产生的 4-羟基-2-壬烯酸和丙二醛水平均明显升高<sup>[6]</sup>,表明活性氧生成与内源性抗氧化系统解毒能力之间持续失衡会进一步激活炎症反应,造成眼表组织损伤,参与干眼的发生。近年诸多研究也证实,仅采用抗氧化治疗或进行辅助性抗氧化治疗均能改善干眼病情。认识和关注干眼抗氧化治疗的研究进展,积极开展或参与相关研究,可为拓展干眼的临床治疗方法提供新的思路。

## 1 用于干眼治疗的滴眼液已成为国内最大增量的眼科药物市场

国内医药的供给端存在如下问题:(1)技术壁垒 干眼是一种系统性、多因素疾病,由于干眼的基础理论研究不足,相关的新药研发企业对于干的发病机制了解不够充分。(2)新药研发能力有待加强 国内现有治疗干眼的主流药物,如玻璃酸钠、聚乙烯醇滴眼液和糖皮质激素等虽然可以缓解症状和减轻炎症,但疗效仍不能满足要求,且有一定不良反应,临床应用仍然具有一定的局限性。在干眼药物市场中,国内药物生产企业的商业化手段以 fast-follow 和 me-too 为主,仿制药品生产或从国外药厂引进管线的情况非常普遍,中国的干眼原创性药物研发水平亟待提高,故有很大的发展潜力。

## 2 抗氧化类干眼药物研发是当前干眼治疗研究的新潮流

### 2.1 氧化应激是导致泪液功能单位生理机能紊乱的主要因素

氧化应激是机体在内外环境的有害刺激下产生的活性氧自由基和活性氮自由基引起的细胞或组织的生理病理反应过程。在干眼发生和发展的恶性循环中,多种细胞中的亚细胞器或其他组织的能量代谢功能失衡,可产生过量的活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)激活下游炎症细胞因子转录,也直接引起细胞 DNA、蛋白质、脂质,甚至组织的损伤<sup>[7]</sup>,同时进一步释放大量促炎因子和趋化因子,引起患眼眼表的慢性免疫炎症反应。因此,干眼治疗靶向上游氧化应激产物是研发新药的新方向,即研发针对氧化应激驱动的干眼药物,通过抗氧化剂清除过量 ROS,缓解干眼症状。

抗氧化酶具有抗氧化和抗菌作用,对组织具有双重保护能力。过氧化物酶包括乳过氧化物酶(lactoperoxidase, LPO)和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPO)等,作为泪液功能单位(lacrimal functional unit, LFU)分泌活性的标志物,参与干眼的病理生理过程,且在干眼的诊断和治疗中均有涉及。氧化应激是机体中普遍存在的氧化与抗氧化作用失衡的一种状态,其代谢通路正常与否与干眼和眼表疾病的保护和致病机制有关。因此,任何针对这些反应的治疗策略都必须考虑其双重效应。氧化应激可对抗微生物和其他来源的自由基,维持眼表氧化与抗氧化作用的平衡,以保护 LFU 免受其他有害刺激诱发的不良结局。健康眼与干眼泪液蛋白质组学比较研究显示,LPO 是干眼组下调幅度最大的酶<sup>[8]</sup>。与此同时,泪液中各种促炎蛋白的表达也增加,认为 LPO 可作为干眼和 LFU 功能障碍的生物标志物。LPO 可通过磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)信号通路将 ROS 转化为能够干扰病原体生长和细胞凋亡相关信号机制的代谢物。有研究测定氧化应激反应中抗氧化酶及其活性、基因转录及其沉积物或残留代谢物,以探讨其是否可作为疾病的间接生物标志物<sup>[9]</sup>,然而到目前为止尚未证实可诊断干眼和作为治疗靶点的氧化应激标志物。氧化应激反应过程和 LFU 中抗氧化因素及其作用的研究仍在不断进展过程中,而关注 ROS 与干眼疾病之间关系和具备一定应用前景的抗氧化治疗方法的研究文献有助于我们对相关问题的深入理解。

## 2.2 靶向线粒体的抗氧化化合物 SKQ1

抗氧化干眼药物研发方兴未艾,国内药物生产企业研发的新药 SKQ1 在美国已进入 III 期临床试验。线粒体是细胞中产生能量的主要来源,由质体醌和穿透性阳离子组成的 SKQ 系列第 1 个化合物 SKQ1 (plastoquinonyl decyl triphenylphosphonium) 即是靶向该环节的抗干眼药物,前 2 个字母 SK 取自于名称 Skulachev, Q 则为结构中所含的醌,其化学成分为 [10(4,5dimethyl3,6dioxocyclohexa1,4dien 1yl) decyl] (三苯基) 溴化磷。选择醌,首先是由于其在自然系统中的广泛分布,其次是其在线粒体和叶绿体的电子传递链中起到了电子载体的作用。作为一种靶向线粒体的抗氧化剂,SKQ1 被证实能进入线粒体内清除 ROS,靶向阻断眼表氧化应激反应,从而减轻炎症反应,同时促进受损眼组织的修复,改善泪液质量下降的状态<sup>[10]</sup>。SKQ1 的临床试验已取得良好结果,俄罗斯联邦卫生部建议将其低浓度制剂(0.25 μmol/L)用于干眼的治疗<sup>[11]</sup>。目前,SKQ1 是首个用于临床的线粒体靶向药物。

## 2.3 黏液素分泌促进剂

目前,通过诱导黏液素的合成来促进其分泌并且协同抗氧化机制治疗干眼的药物已上市,即瑞巴派特<sup>[12]</sup>。瑞巴派特滴眼液是由日本大冢制药企业开发的强效抗氧化剂和自由基清除剂,可促进泪液分泌,并提高覆盖结膜和角膜表面的黏液素水平,发挥治疗干眼的作用<sup>[13]</sup>。瑞巴派特滴眼液于 2011 年在日本获批用于干眼治疗,于 2012 年 1 月在日本上市。临床试验证实,瑞巴派特可显著改善干眼患者的症状和体征,对角膜荧光素染色评分的改善效果非劣于玻璃酸钠,而对结膜丽丝胺绿染色评分的改善效果优于玻璃酸钠。

## 2.4 糖蛋白硒和乳铁蛋白

自体血清含有大量清蛋白、球蛋白、抗体和多种营养成分,是公认的治疗严重干眼的方法之一,但自体血清滴眼液的应用面临 3 个主要挑战:(1) 自体血清滴眼液制备需要严格的无菌条件;(2) 需要充分消毒和分离,以避免血清成分感染;(3) 血清成分存在不稳定性,易受血清滞留酶的降解<sup>[14]</sup>。为了克服这些问题,临床上多采用柱层析法对人血清进行分离,并用细胞活力作为纯化指标。最新研究证实,由自体血清中分离的硒蛋白 P 是一种新的干眼治疗候选药物。硒蛋白 P 是一种硒转移血浆糖蛋白,由泪腺分泌到泪液中,为角膜上皮提供硒养分。硒蛋白广泛分布于包括眼表在内的多种组织中,在干眼患者中其表达水平降低。硒缺乏可加重氧化应激反应,导致眼表组织的氧

化损伤<sup>[15-16]</sup>。

生理状态下泪液中含有多种抗氧化物,如维生素 C、谷胱甘肽、超氧化物歧化酶、乳铁蛋白等<sup>[14]</sup>。泪膜量的减少及其活性成分的改变,加之泪水的过度蒸发导致的高渗环境,可引发炎症和氧化级联反应,导致上皮细胞增生及分化障碍。乳铁蛋白是一种铁结合糖蛋白,研究发现泪液乳铁蛋白水平降低与干眼的发生有关<sup>[17-18]</sup>。在小鼠干眼模型中,全身应用乳铁蛋白制剂可以促进泪腺氧化损伤的修复并改善泪液功能。在 Sjögren 综合征继发的干眼患者中,口服乳铁蛋白补充剂可显著改善其干眼症状<sup>[19]</sup>。乳铁蛋白可螯合铁离子,具有清除氧自由基和羟基的作用,抑制干眼患者 ROS 的促炎作用,从而起到治疗作用。

此外也有研究证实,结合硒的乳铁蛋白在干眼动物模型中具有一定的治疗作用,应该注意的是这是一种结合硒而不是铁的乳铁蛋白,结合硒的乳铁蛋白被吸收到角膜上皮细胞中可进一步降低组织氧化损伤的风险<sup>[20]</sup>。该研究证实,以硒为重要成分的抗氧化药物有望成为干眼治疗药物,其可促进角膜组织内 GPO 的合成及其功能,有助于恢复 ROS 和抗氧化清除剂之间的平衡。

## 3 多功能纳米制剂抗氧化药物治疗干前景广阔

### 3.1 天然多酚及其纳米粒子

黄酮类化合物良好的生物相容性、强大的抗氧化能力和极低的毒性使其作为潜在的干眼治疗药物极具吸引力<sup>[21]</sup>。水果及蔬菜中存在天然的多酚类化合物,又称植物单宁或鞣质。类黄酮是多种水果、蔬菜、茶、可可产品和红酒中发现的天然多酚物质。

**3.1.1 槲皮素** 槲皮素是果蔬中分布广泛、含量丰富的一种黄酮类化合物,具有强大的抗氧化、抗炎和抗纤维化作用<sup>[22]</sup>。在小鼠干眼实验模型中,局部应用槲皮素可增加泪液量、角膜规整性和杯状细胞密度,这与泪腺炎症标志物,如基质金属蛋白酶 2 (matrix metalloproteinase 2, MMP-2)、MMP-9、细胞黏附分子 1 (cell adhesion molecule-1, ICAM-1) 和血管细胞黏附分子 1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 的减少有关<sup>[23]</sup>。与此同时,槲皮素还可促进角膜上皮损伤的修复,降低泪液中白细胞介素 1α (interleukin-1α, IL-1α) 水平<sup>[24]</sup>。然而,目前欧美地区尚未批准以干眼为主要治疗适应证的黄酮类药物。

**3.1.2 儿茶素** 儿茶素是生物医学领域研究更为广泛的类黄酮,具有清除 ROS、调节相关转录因子/酶活性、螯合金属离子等抗氧化作用。但是儿茶素等大多

数黄酮类化合物的应用存在严重的局限性,如水溶性差、在血清中降解快、循环时间短、生物利用度不足等,限制了其临床开发<sup>[25-26]</sup>。为克服上述缺点,研究人员利用聚合物载体包装药物,包括亲疏水嵌段共聚物,如聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)-b-( $\epsilon$ -己内酯)自发组装成纳米胶束,将不溶于水的黄酮类化合物包裹到胶束的疏水核心中<sup>[26]</sup>。 $\beta$ -环糊精( $\beta$ -cyclodextrin,  $\beta$ -CD)是一种常用的疏水药物载体,通过在 $\beta$ -CD 疏水囊中包埋药物也可增强黄酮类化合物的溶解性<sup>[27]</sup>。另一种方法是用疏水性黄酮类化合物与水溶性聚合物共价偶联,如右旋糖酐、PEG、聚烯丙基胺和明胶<sup>[28-31]</sup>,可将不溶于水的儿茶素转化为水溶性儿茶素,将儿茶素溶液与 PEG 混合、冻干,冻干过程中自发形成氢键可得到纳米级 PEG/儿茶素复合物。这种方法使儿茶素在水中的溶解度提高了 100 倍,达到 50 mg/ml<sup>[32]</sup>。PEG/儿茶素纳米复合物对干眼小鼠模型表现出高效的治疗作用,可显著降低干眼小鼠肿瘤坏死因子 $\alpha$ 、ICAM-1、VCAM-1、MMP-2、MMP-9、IL-17、IL-1 $\beta$  和 IL-6 等炎性因子的分泌水平<sup>[33]</sup>。基于 PEG 作为氢键受体和儿茶素作为氢键供体之间的氢键配对是一种制备水溶性酚类药物制剂的良好平台,有望为干眼的治疗开发出更合适的抗氧化药物。

**3.1.3 葡萄籽** 随着材料科学的不断发展,纳米技术的出现大大促进了生物治疗领域的发展。近年来,利用植物多酚极为丰富的物理化学特性,设计和构造多功能纳米粒子的研究也不断涌现,在生物医学领域展示出了巨大潜力。尽管不同种类的纳米抗氧化剂已得到了很好的发展,但要制造出坚固高效的纳米抗氧化剂仍面临着挑战,例如使用有毒且成本高昂的亚基、涉及多步合成过程、以及繁冗的纯化工作。解决这一问题的有效方法是从大自然中寻找构建模块或灵感的资源。天然多酚葡萄籽具有独特的理化性质,可以通过氢键、疏水相互作用、 $\pi$ - $\pi$  相互作用和阳离子- $\pi$  相互作用与多种物质结合。我们致力于纳米系统靶向生物治疗的基础和临床研究,通过酶聚合方法给葡萄籽设计出“纳米战衣”,使其具有可调尺寸、良好生物相容性和清除 ROS 的能力,精准靶向抗氧化治疗干眼<sup>[34]</sup>。

多酚类化合物对角膜细胞具有保护作用,可减轻炎症反应、氧化应激过程和抑制细胞凋亡,并发挥维持泪膜稳态作用等。研究表明多酚在治疗眼表疾病方面是有效和安全的<sup>[22]</sup>,未来的研究应该验证和扩展多酚在临床治疗干眼的有效性,并帮助开发新的眼科药物。

### 3.2 稀土元素氧化铈负载乙二醇壳聚糖纳米粒子

铈氧化物纳米粒子(cerium oxide nanoparticle,

CNP)是一种独特的氧化还原体系,同时具有+3(电子供体)和+4(电子受体)价。CNP 具有将  $Ce^{3+}$  氧化为  $Ce^{4+}$  的能力,作为 ROS 清除剂,可减少细胞在紫外线或  $H_2O_2$  条件下的损伤,保护正常细胞免受辐射诱导的凋亡<sup>[35]</sup>。此外,与其他稀土元素不同的是,CNP 作为再生催化剂具有较高的吸氢能力,更容易与  $H_2$  或  $H_2O$  发生反应<sup>[35]</sup>。由于这种独特而固有的氧化还原活性行为,CNP 能够消除氧化应激产物,模仿超氧化物歧化酶和过氧化氢酶清除 ROS,恢复 ROS 的生成量与抗氧化酶之间的平衡<sup>[36-37]</sup>。一项临床前研究表明,CNP 作为自由基清除剂,对神经退行性疾病和其他氧化应激反应相关疾病的治疗效果良好<sup>[38]</sup>,表明其具有细胞内 ROS 清除能力和良好的生物相容性,是干眼治疗的理想药物。乙二醇壳聚糖是一种水溶性壳聚糖衍生物,因其无毒、生物相容性好、水溶性好等特点,在生物医学领域引起了广泛关注。研究人员利用这种氧化还原活性系统开发了一种水溶性氧化铈负载乙二醇壳聚糖纳米粒滴眼液,即乙二醇壳聚糖氧化铈纳米粒,在小鼠原代角膜、结膜细胞以及干眼小鼠模型中均呈现出显著的抗氧化效果<sup>[39]</sup>。

### 3.3 阳离子多肽纳米胶束滴眼液

开发基于胶束的滴眼液[装载 p38 MAPK 抑制剂 Losmapimod(Los)和超氧化物歧化酶模拟化合物 Tempo(Tem)偶联的阳离子多肽胶束,简称为 MTEM/Los],可安全、有效地对抗干眼恶性循环。阳离子型 MTEM/Los 通过与角膜上带负电荷的黏蛋白的静电相互作用,改善了共轭水溶性 Tem 和负载水溶性 Los 的眼部滞留时间,从而提高治疗效率,可有效降低给药频率。从作用机制方面,MTEM/Los 可有效降低 ROS 的过度生成,降低促炎细胞因子和趋化因子的表达水平,抑制巨噬细胞促炎表型的转化和细胞凋亡。在治疗方面,具有双重功能的 MTEM/Los 可抑制炎症反应,促进角膜上皮缺损的修复,保护杯状细胞功能,促进泪液分泌,阻断氧化应激反应的恶性循环,缓解干眼症状。此外,MTEM/Los 具有良好的生物相容性和耐受性,可作为氧化应激性和炎性疾病的治疗药物<sup>[4]</sup>。

干眼是一种复杂的多因素慢性炎症相关性眼表疾病,目前国内市场上获得 FDA 批准的药物仍然以传统眼表润滑剂、抗炎药物为主。国际上在研的干眼创新药以抗炎、抗氧化药物等为主要突破口。从干眼核心发病机制来看,抗氧化治疗是干眼临床研究的未来方向之一。基于纳米材料开发的抗氧化滴眼液与传统天然材料制剂相比,具有更好的优势并逐步进入临床试验阶段。眼科研究工作者应关注干眼的抗氧化治疗及

相关药物研发的新进展。希望在不久的将来,有更多的抗氧化药物研究取得新的突破,为干眼患者带来新的福音。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在任何利益冲突

## 参考文献

- [1] Jie Y, Xu L, Wu YY, et al. Prevalence of dry eye among adult Chinese in the Beijing Eye Study [J]. *Eye (Lond)*, 2009, 23 (3) : 688–693. DOI: 10. 1038/sj. eye. 6703101.
- [2] Lu P, Chen X, Liu X, et al. Dry eye syndrome in elderly Tibetans at high altitude: a population-based study in China [J]. *Cornea*, 2008, 27(5) : 545–551. DOI: 10. 1097/ICO. 0b013e318165b1b7.
- [3] Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, et al. TFOS DEWS II definition and classification report [J]. *Ocul Surf*, 2017, 15 (3) : 276–283. DOI: 10. 1016/j. jtos. 2017. 05. 008.
- [4] Li S, Lu Z, Huang Y, et al. Anti-oxidative and anti-inflammatory micelles: break the dry eye vicious cycle [J/OL]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9 (17) : e2200435 [2022-02-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9189644/>. DOI: 10. 1002/adv. 202200435.
- [5] Cejková J, Vezrazka M, Pláteník J, et al. Age-related changes in superoxide dismutase, glutathione peroxidase, catalase and xanthine oxidoreductase/xanthine oxidase activities in the rabbit cornea [J]. *Exp Gerontol*, 2004, 39 (10) : 1537–1543. DOI: 10. 1016/j. exger. 2004. 08. 006.
- [6] Navel V, Sapin V, Henrioux F, et al. Oxidative and antioxidative stress markers in dry eye disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Acta Ophthalmol*, 2022, 100(1) : 45–57. DOI: 10. 1111/aos. 14892.
- [7] Wang Y, Li Z, Shmidov Y, et al. Crescent-shaped supramolecular tetrapeptide nanostructures [J/OL]. *J Am Chem Soc*, 2020, 142 (47) : 20058–20065 [2022-02-23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33186019/>. DOI: 10. 1021/jacs. 0c09399.
- [8] Soria J, Acera A, Merayo-Llora J, et al. Tear proteome analysis in ocular surface diseases using label-free LC-MS/MS and multiplexed-microarray biomarker validation [J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1) : 17478 [2022-02-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5727318/>. DOI: 10. 1038/s41598-017-17536-2.
- [9] Lemos CN, da Silva LECM, Faustino JF, et al. Oxidative stress in the protection and injury of the lacrimal gland and the ocular surface: are there perspectives for therapeutics? [J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10 : 824726 [2022-02-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8963457/>. DOI: 10. 3389/fcell. 2022. 824726.
- [10] Korshunova GA, Shishkina AV, Skulachev MV. Design, synthesis, and some aspects of the biological activity of mitochondria-targeted antioxidants [J]. *Biochemistry (Mosc)*, 2017, 82 (7) : 760–777. DOI: 10. 1134/S0006297917070021.
- [11] 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 [J]. *Adv Ther*, 2016, 33 (1) : 96–115. DOI: 10. 1007/s12325-015-0274-5.
- [12] Teshigawara T, Meguro A, Mizuki N. The effect of rebamipide on refractive accuracy of cataract surgery in patients with dry eye [J]. *Ophthalmol Ther*, 2022, 11 (2) : 603–611. DOI: 10. 1007/s40123-022-00457-3.
- [13] Watanabe H. Medical treatment for dry eye in Japan [J/OL]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59 (14) : DES116–116DES120 [2022-03-01]. <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2717221>. DOI: 10. 1167/iovs. 18-24130.
- [14] Higuchi A. Development of new pharmaceutical candidates with antioxidant activity for the treatment of corneal disorders [J]. *Cornea*, 2019, 38 Suppl 1 : S45–S49. DOI: 10. 1097/ICO. 0000000000002072.
- [15] Higuchi A, Takahashi K, Hirashima M, et al. Selenoprotein P controls oxidative stress in cornea [J/OL]. *PLoS One*, 2010, 5 (3) : e9911 [2022-02-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2847950/>. DOI: 10. 1371/journal.pone. 0009911.
- [16] Cejková J, Ardan T, Simonová Z, et al. Decreased expression of antioxidant enzymes in the conjunctival epithelium of dry eye (Sjögren's syndrome) and its possible contribution to the development of ocular surface oxidative injuries [J]. *Histol Histopathol*, 2008, 23 (12) : 1477–1483. DOI: 10. 14670/HH-23. 1477.
- [17] Sonobe H, Ogawa Y, Yamada K, et al. A novel and innovative paper-based analytical device for assessing tear lactoferrin of dry eye patients [J]. *Ocul Surf*, 2019, 17 (1) : 160–166. DOI: 10. 1016/j. jtos. 2018. 11. 001.
- [18] Connell S, Kawashima M, Nakamura S, et al. Lactoferrin ameliorates dry eye disease potentially through enhancement of short-chain fatty acid production by gut microbiota in mice [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (22) : 12384 [2022-02-24]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8624394/>. DOI: 10. 3390/ijms222212384.
- [19] Dogru M, Matsumoto Y, Yamamoto Y, et al. Lactoferrin in Sjögren's syndrome [J]. *Ophthalmology*, 2007, 114 (12) : 2366–2367. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2007. 06. 027.
- [20] Higuchi A, Inoue H, Kaneko Y, et al. Selenium-binding lactoferrin is taken into corneal epithelial cells by a receptor and prevents corneal damage in dry eye model animals [J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6 : 36903 [2022-03-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5105079/>. DOI: 10. 1038/srep36903.
- [21] Panche AN, Diwan AD, Chandra SR. Flavonoids: an overview [J/OL]. *J Nutr Sci*, 2016, 5 : e47 [2022-03-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5465813/>. DOI: 10. 1017/jns. 2016. 41.
- [22] Favero G, Moretti E, Krajčiková K, et al. Evidence of polyphenols efficacy against dry eye disease [J/OL]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10 (2) : 190 [2022-03-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7911148/>. DOI: 10. 3390/antiox10020190.
- [23] Oh HN, Kim CE, Lee JH, Yang JW. Effects of quercetin in a mouse model of experimental dry eye [J]. *Cornea*, 2015, 34 (9) : 1130–1136. DOI: 10. 1097/ICO. 0000000000000543.
- [24] Abengózar-Vela A, Schaumburg CS, Stern ME, et al. Topical quercetin and resveratrol protect the ocular surface in experimental dry eye disease [J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2019, 27 (6) : 1023–1032. DOI: 10. 1080/09273948. 2018. 1497664.
- [25] Khan AW, Kotta S, Ansari SH, et al. Enhanced dissolution and bioavailability of grapefruit flavonoid Naringenin by solid dispersion utilizing fourth generation carrier [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2015, 41 (5) : 772–779. DOI: 10. 3109/03639045. 2014. 902466.
- [26] Khonkarn R, Mankhetkorn S, Hennink WE, et al. PEG-OCL micelles for quercetin solubilization and inhibition of cancer cell growth [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2011, 79 (2) : 268–275. DOI: 10. 1016/j. ejpb. 2011. 04. 011.
- [27] Tommasini S, Raneri D, Ficarra R, et al. Improvement in solubility and dissolution rate of flavonoids by complexation with beta-cyclodextrin [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2004, 35 (2) : 379–387. DOI: 10. 1016/S0731-7085(03) 00647-2.
- [28] Yee E, Brandl MB, Pasquier E, et al. Dextran-catechin inhibits angiogenesis by disrupting copper homeostasis in endothelial cells [J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1) : 7638 [2022-03-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5550437/>. DOI: 10. 1038/s41598-017-07452-w.
- [29] Vittorio O, Cirillo G, Iemma F, et al. Dextran-catechin conjugate: a potential treatment against the pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Pharm Res*, 2012, 29 (9) : 2601–2614. DOI: 10. 1007/s11095-012-0790-9.
- [30] Liang K, Chung JE, Gao SJ, et al. Highly augmented drug loading and stability of micellar nano-complexes composed of doxorubicin and poly(ethylene glycol)-green tea catechin conjugate for cancer therapy [J/OL]. *Adv Mater*, 2018, 30 (14) : e1706963 [2022-03-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29473233/>. DOI: 10. 1002/adma. 201706963.
- [31] Spizzirri UG, Iemma F, Puoci F, et al. Synthesis of antioxidant polymers by grafting of gallic acid and catechin on gelatin [J]. *Biomacromolecules*, 2009, 10 (7) : 1923–1930. DOI: 10. 1021/bm900325t.
- [32] Shim W, Kim CE, Lee M, et al. Catechin solubilization by spontaneous hydrogen bonding with poly(ethylene glycol) for dry eye therapeutics [J]. *J Control Release*, 2019, 307 : 413–422. DOI: 10. 1016/j. jconrel. 2019. 04. 016.

- [33] Lee H, Shim W, Kim CE, et al. Therapeutic efficacy of nanocomplex of poly(ethylene glycol) and catechin for dry eye disease in a mouse model[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2017, 58(3): 1682-1691. DOI: 10.1167/iovs.16-20843.
- [34] Wang T, Fan Q, Hong J, et al. Therapeutic nanoparticles from grape seed for modulating oxidative stress [J/OL]. Small, 2021, 17(45): e2102485 [2022-03-01]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34605169/. DOI: 10.1002/smll.202102485.
- [35] Rzigalinski BA, Meehan K, Davis RM, et al. Radical nanomedicine[J]. Nanomedicine (Lond), 2006, 1(4): 399-412. DOI: 10.2217/17435889.1.4.399.
- [36] Li Y, He X, Yin JJ, et al. Acquired superoxide-scavenging ability of ceria nanoparticles [J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2015, 54(6): 1832-1835. DOI: 10.1002/anie.201410398.
- [37] Mitra RN, Gao R, Zheng M, et al. Glycol chitosan engineered autoregenerative antioxidant significantly attenuates pathological damages in models of age-related macular degeneration[J]. ACS Nano, 2017, 11(5): 4669-4685. DOI: 10.1021/acsnano.7b00429.
- [38] Heckman KL, DeCoteau W, Estevez A, et al. Custom cerium oxide nanoparticles protect against a free radical mediated autoimmune degenerative disease in the brain [J]. ACS Nano, 2013, 7(12): 10582-10596. DOI: 10.1021/nn403743b.
- [39] Yu F, Zheng M, Zhang AY, et al. A cerium oxide loaded glycol chitosan nano-system for the treatment of dry eye disease[J]. J Control Release, 2019, 315: 40-54. DOI: 10.1016/j.jconrel.2019.10.039.

(收稿日期:2022-03-03 修回日期:2022-11-05)

(本文编辑:尹卫靖 刘艳)

读者·作者·编者

## 本刊对论文中统计学方法描述的要求

研究论文如有量化测试指标时须有统计学分析的内容,并在方法部分提供统计学方法的描述,反应变量为单变量时请提供测量指标数据资料的性质(如计量数据资料及计数数据资料的表达方式)、多个样本计量数据资料正态分布检验方法的名称及方差齐性检验方法的名称、实(试)验设计方法及与之相匹配的统计学设计(如配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等)、与统计设计相应的统计方法名称(如  $t$  检验、方差分析)以及检验水准。选择方差分析统计设计时应根据单因素或多因素设计选择正确的方法,不宜简单套用单因素方差分析。反应变量为双变量时,应根据实(试)验设计正确选择简单直线相关分析、回归分析或其他方法,不宜简单套用直线相关分析。统计学的检验水准请提供为双侧检验或单侧检验。论文结果部分的统计学分析内容可用相应的图表表达。

统计学符号的著录执行 GB/T 3358.1—2009/ISO 3534-1:2006《统计学词汇及符号》的有关规定,统计学符号一律采用斜体,如样本量用  $n$ ; 样本的算术平均数用英文小写  $\bar{x}$ ; 中位数用英文斜体大写  $M$ , 标准差用英文大写  $SD$ , 样本均数的标准误用英文小写  $\sigma_{\bar{x}}$ ,  $t$  检验用英文小写  $t$ ,  $F$  检验用英文大写  $F$ , 卡方检验用希腊小写  $\chi^2$ , 相关系数用英文小写  $r$ , 秩相关分析相关系数用  $r_s$ , 确定系数用  $R^2$ , 自由度用希腊小写  $\nu$ ; 概率用英文大写  $P$ ; 检验水准用  $\alpha$ 。统计结果的解释和表达采用对比组或比较对象之间差异有统计学意义的描述方法,而不用对比组之间差异具有显著性(或非常显著性)的描述。论文的统计学分析结果提倡提供统计学检验量值和  $P$  值的具体数据,如不能提供  $P$  值的具体数据时,必须提供统计学检验量值如  $\chi^2$  值、 $t$  值、 $F$  值等。当涉及总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,请给出 95% 可信区间 ( $CI$ )。

## 本刊对论文发表过程中利益冲突问题的处理和要求

本刊严格遵守《国际医学期刊编辑委员会》关于“生物医学期刊投稿的统一要求”,恪守公正、客观、科学性对待作者研究论文的原则,最大限度规避在稿件发表的各个环节中存在的潜在利益关系或冲突,尽量减少发表偏倚。作者投稿过程中应注明存在利益关系或冲突的审稿人姓名或机构,同时提供该研究获得的资助机构并提供相应的证明或文件的复印件。稿件在同行评审过程中实行三级审理制,同行评审过程至少要求在不同医疗机构的 3 人中进行,审稿过程中严格遵守保密原则,编辑部在综合评价多个同行评审专家的意见后确定稿件的录用与否。作者还应在文后致谢对该研究提供资助和帮助的人员并申明理由,或就该研究与文中涉及的医疗机构、生产厂家和药商之间有无利益关系进行声明。

## 本刊对来稿中电子版图片的要求

自我刊开通网上投稿以来,作者均采用将 Word 文档从网上在线投稿的方式,但部分来稿中所包含的图片像素较低,这些图片便于网上审稿,并不能用于制版印刷。因为显示器与彩印纸品的色彩形成截然不同,显示器应用红、绿、蓝的三原色原理发射光线形成图像,这种色彩形成的原理被称为 RGB 模式;而彩色印刷品是蓝、红、黄、黑四色油墨印制在纸制品上来形成彩色图像,这种原理被称为 CMYK 模式。那些在显示器上看起来比较清晰但分辨率较低的图片在实际印刷时不能转换为高质量 CMYK 模式的图片。为了保证论文的刊出质量及本刊的印刷出版质量,如果作者的来稿中附有组织病理图、免疫荧光染色图、免疫组织化学图、细胞图,请作者将原图保存为 TIFF 格式或 JPG 格式,图片的分辨率至少 300 dpi。

(本刊编辑部)