·综　　述·

氨基酸在干眼中的作用机制与应用研究进展

柯兰　杨燕宁
武汉大学人民医院眼科中心，武汉 430060
柯兰现在武汉爱尔眼科医院汉口医院，武汉 430000
通信作者：杨燕宁，Email：ophyyn@163.com

【摘要】 干眼是一种常见的由多因素引起的慢性眼表疾病，其临床表现多样、发病机制复杂、治疗周期长且在一定程度上影响患者的生活和视觉质量，因此探寻更为有效的治疗方法显得尤为迫切。氨基酸作为多种代谢过程的功能调节剂，具有抗氧化、抗炎和促进修复等特性，在维持眼表稳态平衡中发挥重要作用。研究证实干眼的发生和发展主要涉及炎症反应，而氨基酸的调节功能与此过程密切相关。深入了解氨基酸在眼表及干眼发病机制中的作用，对于制定更全面的干眼治疗策略具有重要的临床意义。本文系统阐述氨基酸在泪膜、角膜、结膜、睑板腺和泪腺等眼表组织中的作用，总结氨基酸代谢异常通过诱发眼表抗氧化防御失衡、炎症反应失调、能量代谢障碍及细胞或组织修复异常等途径导致干眼发生的潜在机制，并对氨基酸在干眼治疗中的应用前景进行展望，旨在深化眼科医师对氨基酸与干眼相互作用的认识，为丰富干眼的临床治疗方案提供理论依据。

【关键词】 氨基酸；干眼；眼表；发病机制；治疗
基金项目： 湖南省自然科学基金（2026JJ81545）；爱尔眼科医院集团科研基金（AGF2504D08）
DOI：10.3760/cma.j.cn115989-20250601-00178

Research advances on the mechanism and application of amino acids in dry eye

Ke Lan, Yang Yanning
Department of Ophthalmology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China
Ke Lan now works at Wuhan Aier Hankou Eye Hospital, Wuhan 430000, China
Corresponding author: Yang Yanning, Email: ophyyn@163.com

[Abstract] Dry eye is a common, multifactorial, chronic ocular surface disease with diverse clinical manifestations, complex pathogenesis, and prolonged treatment cycles, which significantly impacts patients′ quality of life and visual quality. Therefore, the exploration of more effective treatments is of great urgency. Amino acids, as functional regulators of multiple metabolic processes, are endowed with antioxidant, anti-inflammatory, and repair-promoting properties, playing a crucial role in maintaining ocular surface homeostasis. Studies have demonstrated that the development and progression of dry eye primarily involves inflammation, and the regulatory functions of amino acids are closely linked to this process. A deeper understanding of the role of amino acids in the ocular surface and the pathogenesis of dry eye is of great clinical significance for developing more comprehensive dry eye treatment strategies. This article systematically describes the role of amino acids in ocular surface tissues, including the tear film, cornea, conjunctiva, meibomian glands, and lacrimal glands. We summarize the potential mechanisms of dry eye caused by abnormal amino acid metabolism, including imbalanced ocular antioxidant defenses, dysregulated inflammatory responses, impaired energy metabolism, and abnormal cell or tissue repair. We also provide an outlook on the potential application of amino acids in dry eye treatment, aiming to deepen ophthalmologists′ understanding of the interaction between amino acids and dry eye and provide a theoretical basis for enriching clinical treatment options for dry eye.

[Key words] Amino acids; Dry eye; Ocular surface; Pathogenesis; Treatment
Fund program: Hunan Provincial Natural Science Foundation of China (2026JJ81545); Science Research Foundation of Aier Eye Hospital Group (AGF2504D08)
DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20250601-00178

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究

干眼是多因素引起的慢性眼表疾病，可伴有眼表炎性反应、组织损伤及神经异常，导致眼部多种不适症状和视功能障碍。随着数码产品使用频率不断提高、空气污染程度加剧、饮食习惯改变以及人口老龄化现象日益严重，干眼患病率呈逐年上升态势，为5%~50%[1]。当前针对干眼的主要药物治疗手段为使用人工泪液及抗炎药物，但存在治疗效果欠佳、治疗周期长等问题。因此，探寻更有效的干眼治疗方法已成为亟待解决的问题。部分氨基酸属于必需营养素，同时也是各类生物大分子的构成成分。作为多种代谢过程的功能调节物质，氨基酸在眼表的代谢过程中同样发挥重要作用。研究显示，氨基酸可促进结膜杯状细胞分泌黏蛋白、修复眼表损伤，还可改善角膜神经结构并有效减轻炎症反应[2-5]。随着研究的深入，氨基酸在眼表治疗中的潜在价值为干眼临床治疗提供了全新方向。本文对氨基酸与干眼相关研究的最新进展进行综述。

1　氨基酸的生理功能及在泪液中的动态变化

氨基酸是生命活动中的关键分子，在各种代谢过程中发挥重要作用。氨基酸不仅是蛋白质、脂质和核酸的重要组成部分，还是维持细胞正常功能所必需的基本营养物质。此外，氨基酸还可通过生酮、生糖或兼具两者的功能，作为能量来源参与构成三羧酸循环中间体及其他代谢物。通过转氨作用、循环利用以及能量生成等多种机制，氨基酸能够实现体内重新分配和高效利用[6]。自然界中已知的氨基酸种类超过300种，但在人类泪液中仅检测到23种，主要成分为牛磺酸、谷氨酸和L-谷氨酰胺[7]。与血清相比，泪液中的总氨基酸浓度通常较低。随着眼表生理状态的变化，泪液中的氨基酸浓度会进行动态调整[7]，即在眼部炎症等病理条件下，特定氨基酸水平的升高或降低可能反映局部代谢活动的改变。

2　氨基酸在眼表各组织中的作用

氨基酸与眼表代谢、组织结构发育及功能的发挥密切相关。在不同类型的眼表疾病中，氨基酸运输机制可能存在差异[7]。重度眼表疾病患者泪液中的氨基酸浓度通常高于轻中度眼表疾病患者，且其氨基酸谱的构成与正常人相比呈现明显变化。研究显示，重度眼表疾病患者泪液中的牛磺酸、L-甲硫氨酸以及精氨酸的相对含量有所降低，而鸟氨酸、赖氨酸和苏氨酸浓度则有所增加[7]。氨基酸运输机制的差异可能影响泪液中的氨基酸谱分布，而氨基酸谱的改变可作为筛选评估眼表疾病状态的潜在生物标志物。

2.1　氨基酸和泪膜

泪膜由内向外可分为黏蛋白层、水液层和脂质层。泪膜稳态失衡是导致干眼的核心特征之一。泪液里包含多种氨基酸，如牛磺酸、甘氨酸和谷胱甘肽（glutathione，GSH），这些氨基酸成分对维持泪液正常构成与功能具有关键作用。除参与调控泪液渗透压与酸碱平衡外，氨基酸还可维持泪液稳定性并保障其正常分泌功能[8-12]。黏蛋白是泪膜的关键构成部分，而丝氨酸和苏氨酸作为构成黏蛋白骨架的主要成分，对维持泪膜完整性与稳定性具有关键作用[8]。泪液中的牛磺酸浓度高于其他体液，且干眼患者泪液中牛磺酸浓度较健康人群更高，这或许与牛磺酸依靠调节渗透压维持泪液平衡的功能紧密相关[9]。甘氨酸为非必需氨基酸，可依靠缩合反应形成二肽。作为缓冲剂，二肽有调节泪液pH值防止泪液过酸或者过碱的特性[10]。富含脯氨酸的蛋白在眼表可与微生物结合，通过间接阻止微生物与眼表上皮细胞的黏附发挥抗菌作用[11]。此外，作为泪液中含量最丰富的内源性抗氧化分子，GSH可激活细胞内抗氧化防御系统，有效抵御自由基对细胞的损伤[12]。

2.2　氨基酸和角膜

氨基酸是构成角膜并维持其正常功能的关键成分。角膜基质中的胶原纤维主要由脯氨酸、甘氨酸、赖氨酸和亮氨酸合成[13]。规律排列的胶原纤维赋予角膜强度与透明度。Ⅰ型胶原蛋白是角膜基质中含量最为丰富的胶原蛋白（约占70%），其主要构成成分为脯氨酸和甘氨酸。在所有氨基酸中，脯氨酸在全身蛋白质合成过程中的需求量占比最高，可通过激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白通路调节细胞代谢与功能，还可作为信号分子参与氧化还原反应[14]。甘氨酸占人体总氨基酸含量的11.5%，其中约80%用于全身蛋白质合成；在胶原蛋白分子中，每3个氨基酸即含1个甘氨酸分子[15]。甘氨酸受体可通过调节钙离子内流、影响细胞迁移及与其他神经递质受体相互作用，调控神经递质传递和神经元发育[16]。此外，赖氨酸可维持角膜胶原纤维三螺旋结构的排列以及角膜基质的透明度。生理条件下，铜依赖性赖氨酸氧化酶可催化细胞外基质中胶原蛋白和弹性蛋白交联所需的最终酶促步骤；若角膜缺乏该酶，胶原交联不足，易导致圆锥角膜的发生[17]。研究显示，赖氨酸与谷氨酸形成的异肽键相比赖氨酸与天冬氨酸形成的异肽键，具有更强的热稳定性、更快的形成速度及更优的分子折叠能力[18]。核心蛋白聚糖是一种富含亮氨酸的小分子蛋白聚糖，是小分子亮氨酸重复蛋白聚糖的主要功能成分之一[19-20]。其可参与维持角膜透明性、促进角膜伤口愈合，并通过抑制转化生长因子β驱动的角膜肌成纤维细胞转化和纤维化来抑制角膜瘢痕的形成[19-20]。

角膜基质的健康对维持角膜上皮完整性至关重要，而角膜上皮在维持角膜正常稳态和促进角膜伤口愈合中同样不可或缺[21]。研究表明，兔角膜上皮细胞的氨基酸运输机制或许与Na^+依赖的中性氨基酸转运体存在关联。该转运体通过与氨基酸双向共转运钠离子的形式，参与兔角膜上皮细胞对L-丙氨酸等小型中性氨基酸（如脯氨酸、苏氨酸、丝氨酸、半胱氨酸）的摄取以及转运过程，进而维持细胞正常生理功能及蛋白质合成[22]。条件必需氨基酸如谷氨酰胺，是角膜上皮细胞的主要能量来源，可参与构建抗氧化防御系统。Tedesco等[23]制备了含甘氨酸、脯氨酸、亮氨酸、赖氨酸、缬氨酸和丙氨酸的6种氨基酸混合物，该混合物可促进角膜上皮细胞愈合，并可通过调节线粒体功能（如过氧化物酶体增殖激活受体γ共激活因子1α、线粒体转录因子A和细胞色素复合体）及细胞外基质（如纤连蛋白1、整合素β1）的合成，改善细胞能量代谢。因此，当眼部能量代谢受损时，该氨基酸混合物或可成为治疗角膜病变及其他眼部退行性疾病的全新策略。

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House　版权所有　违者必究

2.3 氨基酸和结膜

结膜是眼表的第一道防线。在应对紫外线辐射、空气污染和微生物侵袭等外界挑战时，结膜上皮细胞要持续进行自我修复与更新。氨基酸作为蛋白质的基本构成单元，在细胞代谢过程中起着核心作用。GSH是一种由谷氨酸、半胱氨酸以及甘氨酸组成的三肽，其在维持眼表稳态中发挥多方面作用。GSH可参与多种离子转运机制维持眼表氧化还原平衡，还可抵御氧化损伤并调节酶功能[12,24]。在翼状胬肉的发病过程中，为了平衡内皮型一氧化氮合酶活性以及一氧化氮水平降低所致的亚硝基化作用减弱的情况，机体通过刺激GSH合成或促进组织间GSH重新分布来对细胞内GSH浓度进行代偿性调节[24]。作为GSH的前体，L-胱氨酸可借助钠依赖性和非钠依赖性转运机制进入结膜上皮细胞，通过与活性氧（reactive oxygen species，ROS）中和来缓解氧化应激[25]。若结膜上皮细胞无法获取足够的氨基酸，那么眼表组织对损伤和炎症会更敏感，且病毒感染等疾病的发生风险会增加。Nucci等[26]研究发现，采用1型单纯疱疹病毒感染兔角膜后，感染角膜组织中的GSH水平明显下降，而补充外源性GSH可有效减轻病情并延缓疾病进展。

2.4 氨基酸和睑板腺

睑板腺是一种导管样结构腺体，其分泌的睑酯由多种脂质和蛋白质混合而成，能够为泪膜提供稳定的脂质层。若睑板腺功能发生障碍，会导致泪膜稳定性降低、泪液蒸发加快及渗透压升高，进而成为诱发蒸发过强型干眼的关键因素。研究显示，睑板腺功能障碍（meibomian gland dysfunction，MGD）患者睑板腺中的小蛋白1B、S100钙结合蛋白A8和A9基因显著上调。其中，S100钙结合蛋白A8和A9基因表达的增加可诱导角质细胞增殖，导致睑板腺导管上皮出现过度角化现象[27]。与健康对照组相比，MGD患者泪液中的苯丙氨酸、异亮氨酸、半胱氨酸、缬氨酸、精氨酸和色氨酸含量明显升高，而甘氨酸和亮氨酸含量则有所降低[28]。这些氨基酸水平的变化可能与眼表炎症、氧化应激反应以及泪液渗透压的改变密切相关[10,12,23-24,29]。因此，氨基酸代谢紊乱可能是MGD发病的关键诱因。反之，补充特定氨基酸可能有助于缓解代谢失衡状况。Akyol-Salman等[30]研究发现，局部使用5% N-乙酰半胱氨酸治疗后，MGD患者的烧灼感、瘙痒感以及间歇性视物模糊等症状有明显改善，同时泪膜破裂时间和Schirmer评分明显提高。需要注意的是，局部使用5% N-乙酰半胱氨酸的抗炎效果可能和局部使用0.1%倍他米松-10%磺胺醋酰钠相当[31]。

2.5 氨基酸和泪腺

作为眼部天然的润滑剂，泪液具有清除眼表异物和病原体、预防感染和减轻炎症的功能。泪腺作为泪液生成的主要器官，其功能依赖于体内多种营养物质的供应。当体内缺乏某些关键氨基酸时，泪腺细胞的正常代谢活动可能受到干扰，进而导致泪液分泌减少、泪液质量下降或泪液成分改变等情况。然而，泪液的质、量及动力学异常是干眼发生的重要因素之一。在泪腺组织中，赖氨酸特异性脱甲基酶1可调节活化细胞中组蛋白H3第4位和第9位赖氨酸的二甲基化水平，通过抑制配对盒基因6的表达间接影响丛生蛋白的表达，即通过调控配对盒基因6/丛生蛋白轴影响泪液分泌[32]。Ohno等[29]对雄性干燥综合征小鼠模型的泪腺进行RNA测序，结果发现精氨酸酶1的表达水平显著降低。他们认为精氨酸酶1可能以非炎症因子的形式参与泪腺分泌不足的发病机制[28]。此外，氨基酸也可促进泪液分泌。基础研究结果显示，富含氨基酸的蓝莓茎提取物可通过激活泪腺腺泡细胞中的腺苷酸活化蛋白激酶，打开紧密连接、促进旁细胞水分泌，最终增加泪液分泌[33]。

3 氨基酸代谢异常导致干眼的发病机制

3.1 抗氧化防御失衡

泪膜中含有多种抗氧化剂，包括酪氨酸、GSH、半胱氨酸和尿酸等，这些成分能够有效中和ROS。ROS属于一类高度活跃的分子或自由基，在正常生理条件下由细胞代谢产生，参与维持抗氧化系统的平衡。随着年龄增长，这种平衡逐渐被打破，氧化物与抗氧化剂之间的比例出现失调，导致自由基及非自由基物质过量积累。氧化应激是指线粒体代谢过程中过度产生自由基（如ROS或活性氮）、保护性抗氧化剂活性降低，进而引发的氧化还原反应失衡[34]。各种原因诱发的眼表氧化应激会加重患者不适症状并引发不同程度的眼表损伤，若波及泪液、睑板腺及其分泌物，则会进一步加重氧化损伤，最终导致干眼等眼表疾病的发生。代谢组学研究显示，在干眼患者的眼组织和泪液中，苯丙氨酸代谢通路以及甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸等其他氨基酸途径均发生了显著改变[35]。其中，干眼中苯丙氨酸水平的降低可增加ROS诱导的氧化损伤、细胞凋亡和紧密连接损伤[35-36]。此外，GSH作为眼表最主要的抗氧化剂之一，可通过清除ROS保护眼表免受氧化应激损害。然而，GSH水平降低会抑制Na^+/K^+-ATP酶活性，进而引起离子转运失衡，同时促进炎症因子[如肿瘤坏死因子α和白细胞介素-6（interleukin，IL-6）]的释放[12,24]。这些变化共同作用，使泪膜处于高渗状态，进一步使干眼症状加重。除了内源性ROS来源外，外源性ROS在干眼的发生和发展中同样起着至关重要的作用。空气污染、烟雾和紫外线辐射是重要的外源性ROS来源。持续紫外线照射可促使眼表产生ROS，后者易氧化半胱氨酸、蛋氨酸等氨基酸的残基，导致蛋白质失活或错误折叠，干扰其生物功能，从而引发眼表损伤并最终导致干眼[37-38]。

3.2 炎症反应失调

慢性炎症贯穿着干眼的起始、发展和维持阶段。氨基酸代谢是维持细胞基本功能的关键途径，可通过调节效应T细胞和调节性T细胞的功能发挥免疫调节作用。有研究对18例干眼患者和19例健康对照者的泪液进行质谱检测，结果显示，泪液中显著变化的蛋白质及代谢物大多与干眼中的炎症反应相关，且涉及氨基酸代谢、补体和凝血级联反应及糖酵解/糖异生等代谢过程[39]。临床和动物模型研究均表明，在干眼损伤后，谷氨酰胺代谢的关键上游酶——谷氨酰胺酶表达显著升高，导致谷氨酰胺水平下降，进而加剧眼表炎症反应[3-4]。谷氨酰胺水平降低不仅影响局部组织的能量供应，还可能通过改变特定细胞亚群的功能状态，扰乱免疫平衡。此外，抑制谷氨酰胺酶活

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究

性已被证实可有效减少炎症因子释放，并改善角膜损伤状态[3-4]。这也间接说明谷氨酰胺可能通过调控代谢相关酶类直接参与炎症反应的调节过程。在正常生理状态下，精氨酸可通过细胞内的诱导型一氧化氮合酶降解为瓜氨酸和一氧化氮，所产生的一氧化氮能够诱导眼表上皮细胞表达β-防御素，进而调节免疫细胞功能、抑制过度炎症反应并维持眼表稳态。然而，当眼表受到感染时，大量诱导型一氧化氮合酶被激活，导致L-精氨酸过度降解并产生过量一氧化氮，而高浓度的一氧化氮会引发氧化应激和细胞毒性反应，从而加剧组织损伤与炎症过程[40]。研究发现，干眼模型小鼠房水中及严重眼表疾病患者泪液中L-精氨酸水平显著下降，这一现象可能与精氨酸-一氧化氮-β-防御素通路介导的炎症调控机制有关[6,34,41]。

3.3　能量代谢障碍

线粒体是细胞内的“能量工厂”，其代谢主要以三羧酸循环为主。氨基酸是三羧酸循环中间产物的前体及多种关键代谢物的组成成分，可调节基因表达、蛋白质翻译后修饰等。丝氨酸是一种非必需氨基酸，参与多种线粒体代谢过程。研究表明，丝氨酸缺乏会损害线粒体脂肪酸代谢，改变葡萄糖和谷氨酰胺的代谢模式，并引发线粒体形态异常和细胞增殖缺陷[42]。一项针对干眼患者与非干眼患者泪液代谢组学特征的对比研究发现，包括丝氨酸、丙氨酸和谷氨酸在内的31种代谢物水平降低，这些变化可能与干眼的病理生理机制相关[42-43]。

3.4　细胞/组织修复异常

眼表损伤是干眼的重要病理特征之一，不仅会影响患者的视觉质量，还可能引发眼部不适并加剧炎症反应。氨基酸代谢异常可能通过多种机制参与眼表损伤的发生和发展[24,26,29]。蛋氨酸代谢异常会导致细胞内甲基化水平的变化，进而干扰泪膜稳定性并加重干眼症状。炎症状态或病毒感染则可能通过抑制结膜上皮细胞内的Na^+依赖性GSH转运系统导致上皮细胞功能障碍甚至凋亡，其机制可能与结膜上皮细胞清除自由基的能力下降引发的氧化应激反应有关[24,26]。

4　氨基酸在干眼治疗中的应用

4.1　胸腺素β4

胸腺素β4（thymosin beta 4，Tβ4）是一种由43个氨基酸组成的多肽，也是人体内含量较为丰富的胸腺肽之一。研究表明，Tβ4在干眼及角膜损伤的治疗中展现出一定潜力。小鼠干眼模型研究显示，Tβ4可通过促进角膜上皮细胞迁移来加快眼表损伤修复，并可有效恢复结膜组织中结膜杯状细胞数量及黏蛋白水平[2]。作为免疫调节剂，Tβ4可对核因子κB和Toll样受体信号通路进行调控，抑制IL-1受体相关激酶等促炎细胞因子的释放，以此减少炎症介质生成和炎症细胞浸润，进而减轻眼表炎症反应[44]。研究发现，Tβ4与间充质干细胞条件培养基联合使用时，其抗凋亡、抗炎及代谢调节功能可增强[3]。一项Ⅱ期临床试验评估了1% Tβ4滴眼液用于治疗中度至重度干眼患者的疗效，结果表明其可改善患者的不适症状、减轻角膜荧光素染色程度并增加泪液分泌量，且表现出良好的耐受性和安全性[45]。同样，局部应用甘氨酸Tβ4滴眼液可减少结膜中T细胞浸润及角膜细胞凋亡，起到缓解眼表炎症、改善干眼临床指标的作用[46]。以Tβ4为活性成分的0.1% RGN-259滴眼液目前仍处于临床试验阶段，用于探索其在干眼治疗中的潜在价值。

4.2　谷氨酰胺

谷氨酰胺是一种非必需氨基酸，同时也是关键的代谢调节因子，能够调控细胞的能量代谢和免疫反应。当谷氨酰胺水平发生改变时，可影响炎症介质的释放及炎症细胞的活化状态。在干眼治疗领域，谷氨酰胺可通过降低特定细胞亚群（上皮细胞亚群4和上皮细胞亚群5）的比例、抑制IκBα/核因子-κB信号通路的激活，降低促炎性细胞因子（如IL-1β、IL-6和肿瘤坏死因子α）的表达，以此有效调节干眼的炎症反应[3-4]。此外，谷氨酰胺还参与细胞凋亡过程的调控。研究显示，间充质干细胞条件培养基联合Tβ4对干眼的抗凋亡作用可被一种特异性谷氨酰胺抑制剂逆转，这从侧面证实联合治疗或许是借助调节谷氨酰胺水平来改善细胞凋亡[3]。虽然目前尚无基于谷氨酰胺的上市药物用于评估其临床疗效，但随着研究的不断推进，谷氨酰胺有望成为未来治疗干眼的一个潜在靶点。

4.3　富含氨基酸的滴眼液

临床研究表明，β-羟基丁酸滴眼液能够有效缓解水液缺乏型干眼的症状，其作用机理可能与β-羟基丁酸对细胞凋亡的抑制作用有关[47]。在硫酸阿托品诱发的兔干眼模型中，一种具有抗氧化特性的含有牛磺酸与玻璃酸钠的眼用制剂，可有效预防阿托品引发的眼表损伤，并促进角膜上皮修复[48]。临床上，富含氨基酸的人工泪液被应用于泪液功能不全综合征患者的治疗。研究结果显示，该类人工泪液不仅显著提高了角膜基质的光学密度，还明显改善了角膜神经纤维的扭曲程度，被视为管理泪液功能不全综合征相关眼表病变的有效方法[5]。

4.4　口服氨基酸补充剂

半胱氨酸口服补充剂能够通过调节角膜上皮细胞的炎症反应，减轻氧化应激损伤，并加速角膜基质的修复过程[49]。

4.5　新型生物聚合物

含有巯基的氨基酸（如N-乙酰半胱氨酸和L-半胱氨酸）能够与壳聚糖、硫酸软骨素等物质聚合，形成新型生物聚合物，进而增强药物的眼表滞留能力和渗透性。例如，N-乙酰半胱氨酸-壳聚糖结合物修饰的地塞米松纳米结构脂质载体、硫酸软骨素-L-半胱氨酸共轭修饰的阳离子纳米结构脂质载体，已在动物实验中被证实可缓解兔干眼症状、促进角膜损伤修复和提升泪膜稳定性[50-51]。目前，含有壳聚糖与N-乙酰半胱氨酸成分的制剂Lacrimera®已被批准作为医疗器械用于中度至重度干眼患者的治疗。

4.6　氨基酸的复合物

我国已获得多项与氨基酸相关的发明专利，这些专利包括含游离氨基酸提取物的复合亲水性聚合物、包含编码载脂蛋白J一级氨基酸序列的重组蛋白、由23个氨基酸组成的多肽TDL23、补充氨基酸的眼用元素滴眼液、由5~10个氨基酸组成的短链胜肽、新型D-氨基酸衍生物以及聚氨基酸水凝胶等。虽然这些专利仍处于研究探索阶段，尚未应用于临床，但其展现出了广阔的发展前景，具有重要的潜在研究价值。

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House　版权所有　违者必究

5 展望

总之，氨基酸与干眼之间存在密切的关联。维持眼表的氨基酸平衡，对于干预干眼的发生和发展具有重要意义。通过合理应用氨基酸，不仅可以维护眼表微环境的稳态，还能促进眼表健康状态的恢复。未来研究将深入探索氨基酸在眼表信号通路中的分子机制，着重于开发个性化氨基酸补充治疗方案，为干眼的预防和治疗提供更为精准、有效的策略，为干眼患者提供更多元化的治疗选择。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Yang W, Wang H, Li J, et al. Demographic and lifestyle factors associated with dry eye disease in China: a cross-sectional multi-center study[J]. Ocul Surf, 2024, 34: 146-155. DOI: 10.1016/j.jtos.2024.07.007.

[2] Kim CE, Kleinman HK, Sosne G, et al. RGN-259 (thymosin β4) improves clinically important dry eye efficacies in comparison with prescription drugs in a dry eye model[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 10500. DOI: 10.1038/s41598-018-28861-5.

[3] Chen X, Zhang C, Peng F, et al. Identification of glutamine as a potential therapeutic target in dry eye disease[J]. Signal Transduct Target Ther, 2025, 10(1): 27. DOI: 10.1038/s41392-024-02119-1.

[4] Song X, Liang Y, Zhou S, et al. Glutamine alleviates lipopolysaccharide-induced corneal epithelial inflammation and oxidative stress in dogs[J]. Exp Eye Res, 2023, 234: 109607. DOI: 10.1016/j.exer.2023.109607.

[5] Aragona P, Rania L, Roszkowska AM, et al. Effects of amino acid-enriched tear substitutes on the cornea of patients with dysfunctional tear syndrome[J]. Acta Ophthalmol, 2013, 91(6): e437-444. DOI: 10.1111/aos.12134.

[6] Nakatsukasa M, Sotozono C, Shimbo K, et al. Amino acid profiles in human tear fluids analyzed by high-performance liquid chromatography and electrospray ionization tandem mass spectrometry[J]. Am J Ophthalmol, 2011, 151(5): 799-808. DOI: 10.1016/j.ajo.2010.11.003.

[7] Ling ZN, Jiang YF, Ru JN, et al. Amino acid metabolism in health and disease[J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 345. DOI: 10.1038/s41392-023-01569-3.

[8] Hodges RR, Dartt DA. Tear film mucins: front line defenders of the ocular surface; comparison with airway and gastrointestinal tract mucins[J]. Exp Eye Res, 2013, 117: 62-78. DOI: 10.1016/j.exer.2013.07.027.

[9] ChenZhuo L, Murube J, Latorre A, et al. Different concentrations of amino acids in tears of normal and human dry eyes[J]. Adv Exp Med Biol, 2002, 506(Pt A): 617-621. DOI: 10.1007/978-1-4615-0717-8_87.

[10] Achour S, Hosni Z, Darghouthi S, et al. Assisted dipeptide bond formation: glycine as a case study[J]. Heliyon, 2021, 7(6): e07276. DOI: 10.1016/j.heliyon.2021.e07276.

[11] Zysset-Burri DC, Schlegel I, Lincke JB, et al. Understanding the interactions between the ocular surface microbiome and the tear proteome[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2021, 62(10): 8. DOI: 10.1167/iovs.62.10.8.

[12] Gukasyan HJ, Kim KJ, Lee VH, et al. Glutathione and its transporters in ocular surface defense[J]. Ocul Surf, 2007, 5(4): 269-279. DOI: 10.1016/s1542-0124(12)70093-9.

[13] Rusciano D, Roszkowska AM, Gagliano C, et al. Free amino acids: an innovative treatment for ocular surface disease[J]. Eur J Pharmacol, 2016, 787: 9-19. DOI: 10.1016/j.ejphar.2016.04.029.

[14] Wu G, Bazer FW, Burghardt RC, et al. Proline and hydroxyproline metabolism: implications for animal and human nutrition[J]. Amino Acids, 2011, 40(4): 1053-1063. DOI: 10.1007/s00726-010-0715-z.

[15] Ottani V, Martini D, Franchi M, et al. Hierarchical structures in fibrillar collagens[J]. Micron, 2002, 33(7-8): 587-596. DOI: 10.1016/s0968-4328(02)00033-1.

[16] Avila A, Nguyen L, Rigo JM. Glycine receptors and brain development[J]. Front Cell Neurosci, 2013, 7: 184. DOI: 10.3389/fncel.2013.00184.

[17] Dudakova L, Liskova P, Trojek T, et al. Changes in lysyl oxidase (LOX) distribution and its decreased activity in keratoconus corneas[J]. Exp Eye Res, 2012, 104: 74-81. DOI: 10.1016/j.exer.2012.09.005.

[18] Hulgan S, Jalan AA, Li IC, et al. Covalent capture of collagen triple helices using lysine-aspartate and lysine-glutamate pairs[J]. Biomacromolecules, 2020, 21(9): 3772-3781. DOI: 10.1021/acs.biomac.0c00878.

[19] Mohan RR, Gupta R, Mehan MK, et al. Decorin transfection suppresses profibrogenic genes and myofibroblast formation in human corneal fibroblasts[J]. Exp Eye Res, 2010, 91(2): 238-245. DOI: 10.1016/j.exer.2010.05.013.

[20] 韩涵, 何宇茜, 张妍. 小分子亮氨酸重复蛋白聚糖家族在维持角膜透明性中的作用[J]. 中华实验眼科杂志, 2022, 40(3): 266-270. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210222-00124.
Han H, He YX, Zhang Y. Effects of small leucine-rich proteoglycans on corneal transparency[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2022, 40(3): 266-270. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210222-00124.

[21] Meduri A, Aragona P, Grenga PL, et al. Effect of basic fibroblast growth factor on corneal epithelial healing after photorefractive keratectomy[J]. J Refract Surg, 2012, 28(3): 220-223. DOI: 10.3928/1081597X-20120103-02.

[22] Katragadda S, Talluri RS, Pal D, et al. Identification and characterization of a Na^+-dependent neutral amino acid transporter, ASCT1, in rabbit corneal epithelial cell culture and rabbit cornea[J]. Curr Eye Res, 2005, 30(11): 989-1002. DOI: 10.1080/02713680500306439.

[23] Tedesco L, Rossi F, Ruocco C, et al. An original amino acid formula favours *in vitro* corneal epithelial wound healing by promoting Fn1, ITGB1, and PGC-1α expression[J]. Exp Eye Res, 2022, 219: 109060. DOI: 10.1016/j.exer.2022.109060.

[24] Parra F, Kormanovski A, Guevara-Balcazar G, et al. Protective role of glutathione and nitric oxide production in the pathogenesis of pterygium[J]. J Ophthalmol, 2020, 2020: 9638763. DOI: 10.1155/2020/9638763.

[25] Gukasyan HJ, Kannan R, Lee VH, et al. Regulation of L-cystine transport and intracellular GSH level by a nitric oxide donor in primary cultured rabbit conjunctival epithelial cell layers[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2003, 44(3): 1202-1210. DOI: 10.1167/iovs.02-0409.

[26] Nucci C, Palamara AT, Ciriolo MR, et al. Imbalance in corneal redox state during herpes simplex virus 1-induced keratitis in rabbits. Effectiveness of exogenous glutathione supply[J]. Exp Eye Res, 2000, 70(2): 215-220. DOI: 10.1006/exer.1999.0782.

[27] Liu S, Richards SM, Lo K, et al. Changes in gene expression in human meibomian gland dysfunction[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52(5): 2727-2740. DOI: 10.1167/iovs.10-6482.

[28] Benítez Del Castillo JM, Pinazo-Duran MD, Sanz-González SM, et al. Tear 1H nuclear magnetic resonance-based metabolomics application to the molecular diagnosis of aqueous tear deficiency and meibomian gland dysfunction[J]. Ophthalmic Res, 2021, 64(2): 297-309. DOI: 10.1159/000510211.

[29] Ohno Y, Satoh K, Shitara A, et al. Arginase 1 is involved in lacrimal hyposecretion in male NOD mice, a model of Sjögren's syndrome, regardless of dacryoadenitis status[J]. J Physiol, 2020, 598(21): 4907-4925. DOI: 10.1113/JP280090.

[30] Akyol-Salman I, Azizi S, Mumcu U, et al. Efficacy of topical N-acetylcysteine in the treatment of meibomian gland dysfunction[J]. J Ocul Pharmacol Ther, 2010, 26(4): 329-333. DOI: 10.1089/jop.2010.0001.

[31] Akyol-Salman I, Azizi S, Mumcu UY, et al. Comparison of the efficacy of topical N-acetyl-cysteine and a topical steroid-antibiotic combination therapy in the treatment of meibomian gland dysfunction[J]. J Ocul Pharmacol Ther, 2012, 28(1): 49-52. DOI: 10.1089/jop.2010.0110.

[32] Liu S, Tang S, Yang G, et al. Lysine demethylase 1B promotes tear secretion disorder in Sjogren's syndrome by regulating the PAX6/CLU

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究

axis[J]. J Mol Neurosci, 2023, 73(1): 28-38. DOI: 10.1007/s12031-022-02094-8.
[33]Ogawa K, Ohno Y, Tagashira A, et al. Blueberry stem extract prevents lacrimal hyposecretion in non-obese diabetic mice via activation of AMPK[J]. In Vivo, 2023, 37(3): 1003-1015. DOI: 10.21873/invivo.13174.
[34]Dammak A, Pastrana C, Martin-Gil A, et al. Oxidative stress in the anterior ocular diseases: diagnostic and treatment[J]. Biomedicines, 2023, 11(2): 292. DOI: 10.3390/biomedicines11020292.
[35]Chen X, Zhang C, Tian L, et al. In situ metabolic profile and spatial distribution of ocular tissues: new insights into dry eye disease[J]. Ocul Surf, 2022, 24: 51-63. DOI: 10.1016/j.jtos.2021.12.013.
[36]Feng L, Li W, Liu Y, et al. Protective role of phenylalanine on the ROS-induced oxidative damage, apoptosis and tight junction damage via Nrf2, TOR and NF-κB signalling molecules in the gill of fish[J]. Fish Shellfish Immunol, 2017, 60: 185-196. DOI: 10.1016/j.fsi.2016.11.048.
[37]Marchitti SA, Chen Y, Thompson DC, et al. Ultraviolet radiation: cellular antioxidant response and the role of ocular aldehyde dehydrogenase enzymes[J]. Eye Contact Lens, 2011, 37(4): 206-213. DOI: 10.1097/ICL.0b013e3182212642.
[38]Tandon R, Vashist P, Gupta N, et al. Association of dry eye disease and sun exposure in geographically diverse adult (≥40 years) populations of India: the SEED (sun exposure, environment and dry eye disease) study - second report of the ICMR-EYE SEE study group[J]. Ocul Surf, 2020, 18(4): 718-730. DOI: 10.1016/j.jtos.2020.07.016.
[39]Chen X, Rao J, Zheng Z, et al. Integrated tear proteome and metabolome reveal panels of inflammatory-related molecules via key regulatory pathways in dry eye syndrome[J]. J Proteome Res, 2019, 18(5): 2321-2330. DOI: 10.1021/acs.jproteome.9b00149.
[40]Kim JC, Cheong TB, Park GS, et al. The role of nitric oxide in ocular surface diseases[J]. Adv Exp Med Biol, 2002, 506(Pt A): 687-695. DOI: 10.1007/978-1-4615-0717-8_96.
[41]Jäger K, Garreis F, Posa A, et al. Functional relationship between cationic amino acid transporters and beta-defensins: implications for dry skin diseases and the dry eye[J]. Ann Anat, 2010, 192(2): 65-69. DOI: 10.1016/j.aanat.2010.01.006.
[42]Gao X, Lee K, Reid MA, et al. Serine availability influences mitochondrial dynamics and function through lipid metabolism[J]. Cell Rep, 2018, 22(13): 3507-3520. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.03.017.
[43]Jiang Y, Yang C, Zheng Y, et al. A set of global metabolomic biomarker candidates to predict the risk of dry eye disease[J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 344. DOI: 10.3389/fcell.2020.00344.
[44]Sosne G, Qiu P, Christopherson PL, et al. Thymosin beta 4 suppression of corneal NFκB: a potential anti-inflammatory pathway[J]. Exp Eye Res, 2007, 84(4): 663-669. DOI: 10.1016/j.exer.2006.12.004.
[45]Sosne G, Ousler GW. Thymosin beta 4 ophthalmic solution for dry eye: a randomized, placebo-controlled, phase II clinical trial conducted using the controlled adverse environment (CAE™) model[J]. Clin Ophthalmol, 2015, 9: 877-884. DOI: 10.2147/OPTH.S80954.
[46]Jin R, Li Y, Li L, et al. Anti-inflammatory effects of glycine thymosin β 4 eye drops in experimental dry eye[J]. Biomed Rep, 2020, 12(6): 319-325. DOI: 10.3892/br.2020.1296.
[47]Kawakita T, Uchino M, Fukagawa K, et al. Randomized, multicenter, double-blind study of the safety and efficacy of 1% D-3-hydroxybutyrate eye drops for dry eye disease[J]. Sci Rep, 2016, 6: 20855. DOI: 10.1038/srep20855.
[48]Bucolo C, Fidilio A, Platania C, et al. Antioxidant and osmoprotecting activity of taurine in dry eye models[J]. J Ocul Pharmacol Ther, 2018, 34(1-2): 188-194. DOI: 10.1089/jop.2017.0008.
[49]Meduri A, Grenga PL, Scorolli L, et al. Role of cysteine in corneal wound healing after photorefractive keratectomy[J]. Ophthalmic Res, 2009, 41(2): 76-82. DOI: 10.1159/000187623.
[50]Zhu R, Chen W, Gu D, et al. Chondroitin sulfate and L-cysteine conjugate modified cationic nanostructured lipid carriers: pre-corneal retention, permeability, and related studies for dry eye treatment[J]. Int J Biol Macromol, 2023, 228: 624-637. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2022.12.238.
[51]Gu D, Zhou L, Zhang Y, et al. N-acetylcysteine and chitosan conjugate modified dexamethasone nanostructured lipid carriers: enhanced permeability, precorneal retention and lower inflammation for the treatment of dry eye syndrome[J]. Int J Biol Macromol, 2025, 299: 140123. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2025.140123.

（收稿日期：2026-02-20　修回日期：2026-09-21）
（本文编辑：施晓萌　骆世平）

读者·作者·编者

本刊对中英文摘要的要求

论著或综述文稿正文请撰写中英文摘要。原创性论著文稿要求为结构式摘要，包括目的（Objective）、方法（Methods）、结果（Results）和结论（Conclusions）4个要素，摘要应能够回答以下问题：（1）为什么进行这项研究。（2）主要用什么方法进行研究。（3）获得什么主要结果。（4）通过研究得出什么结论等。其中目的部分为本课题对上述提出问题设立的目标。方法部分应提供研究对象、样本量、分组情况、各组的干预情况、与研究相适应的观察或检测指标，获得结局指标的手段和设备等。临床研究请说明是前瞻性研究、回顾性研究还是观察性研究。结果部分请客观描述研究的主要发现，包括主要的形态学检查表现、相关的关键性或主要的量化资料以及相应的统计学比较结果，须写明统计学量值及其概率值。结论部分请提出与本研究论据直接相关的、必然的推论，避免得出过度推测性、评价性和扩大化的结论。摘要请用第三人称客观表述，不列图表，不引用文献，不加评论和解释。英文摘要应与中文摘要内容相对应，但为了对外交流的需要，可以略详细。英文摘要应包括论文文题（正体）及全部作者姓名（汉语拼音，姓在前，首字母大写，名在后，首字母大写，双字连写。如：Yin Xiaohui）、标准化的单位名称、城市名称（汉语拼音）、邮政编码及国家名称（全部为斜体）。并请在另起一行处提供通信作者姓名的汉语拼音和Email地址，如 *Corresponding author: Yin Xiaohui, Email: xiaohuih@126.com*。专家述评或综述类文稿请撰写指示性中英文摘要，摘要内容应包含研究涉及的概念、研究的目的、综述资料的来源、复习的文献量、研究的新发现或应用领域、综合的结果和结论及其意义等必要的信息。

研究论文为前瞻性研究者应在中英文摘要结束处提供临床试验注册号，以“临床试验注册（Trial registration）”为标题，提供注册机构名称和注册号。前瞻性临床研究的论著摘要应注明遵循CONSORT声明（Consdidated Standards of Reporting Trials）（http://www.consort-standart.org/home）。

（本刊编辑部）

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究