·综　　述·

睑板腺干细胞的研究进展

王宫玥　张艺嘉　张明昌　谢华桃
华中科技大学同济医学院附属协和医院眼科，武汉 430022
通信作者：谢华桃，Email：huataoxie@hust.edu.cn

【摘要】 睑板腺功能障碍是干眼的重要病因之一。睑板腺作为脂质分泌腺体，其正常更新与分泌功能对于维持泪膜稳定和眼表稳态具有重要作用。谱系示踪、单细胞转录组和类器官等研究提示，多个空间异质的干/祖细胞群可能共同维持睑板腺稳态，并受局部微环境、衰老和炎症等因素调控。本文系统综述了睑板腺干/祖细胞的解剖定位与候选标志物、细胞微环境与关键信号通路对其自我更新和分化的调控作用，并总结了睑板腺类器官等体外模型在药物筛选和靶向治疗的应用进展，旨在为探索靶向睑板腺干/祖细胞的再生干预策略提供理论依据和转化研究思路。

【关键词】 睑板腺功能障碍；睑板腺干/祖细胞；谱系示踪；类器官
基金项目： 国家自然科学基金（82171025）
DOI：10.3760/cma.j.cn115989-20260309-00098

Research progress on meibomian gland stem/progenitor cells

Wang Gongyue, Zhang Yijia, Zhang Mingchang, Xie Huatao
Department of Ophthalmology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China
Corresponding author: Xie Huatao, Email: huataoxie@hust.edu.cn

[Abstract] Meibomian gland dysfunction is recognized as the primary cause of dry eye. As a lipid-secreting gland, the normal renewal and secretory function are essential for maintaining tear film stability and ocular surface homeostasis. Findings from lineage tracing, single-cell transcriptomics, and organoid models suggest that several spatially distinct stem/progenitor cell populations may be involved in maintaining meibomian gland homeostasis, which are regulated by the microenvironment, aging, and inflammation. This review summarizes current evidence regarding the localization and markers of stem/progenitor cells, the roles of the microenvironment and key signaling pathways in regulating their self-renewal and differentiation. We also discuss recent advances in meibomian gland organoid models for drug screening and targeted therapeutic development. These findings may help provide a theoretical basis and translational pathways for developing regenerative and therapeutic strategies targeting meibomian gland stem/progenitor cells.

[Key words] Meibomian gland dysfunction; Meibomian gland stem/progenitor cells; Lineage tracing; Organoids
Fund program: National Natural Science Foundation of China (82171025)
DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20260309-00098

睑板腺功能障碍（meibomian gland dysfunction，MGD）是全球范围内干眼的主要病因之一，我国40岁以上人群患病率达68.3%，严重影响患者的视觉质量和生活质量[1-3]。导管中心学说是经典的MGD病理假说之一，该学说提出，终末导管阻塞和/或腺体分泌物改变导致睑酯排出受阻，进而造成泪膜稳定性下降和眼表微环境炎症[4-5]。随着谱系追踪、单细胞转录组测序和3D类器官培养等技术的发展，腺泡中心学说的作用逐渐受到广泛关注与研究。近年研究发现，睑板腺腺泡干/祖细胞自我更新异常、分化受阻以及原发性的细胞凋亡，可能参与腺体萎缩和脂质成分改变，并在年龄相关性MGD（age related-MGD，ARMGD）中发挥重要作用[6]。因此，靶向睑板腺干/祖细胞的命运调控、微环境稳态维持以及内源性再生能力激活，可能对恢复睑板腺脂质分泌具有关键作用。本文将系统综述睑板腺干/祖细胞的解剖定位与特异性标志物鉴定，归纳当前睑板腺细胞的分离培养与体外扩增策略。同时，结合干细胞靶向治疗与组织再生领域的相关研究进展，梳理调控干细胞命运的信号通路以及衰老状态下的干细胞失效机制，并总结基于器官型培养和类器官等模型开展的药物筛选和再生治疗探索（图1）。本综述旨在为开发高效、安全的睑板腺再生策略提供理论依据，并推动其向临床转化。

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

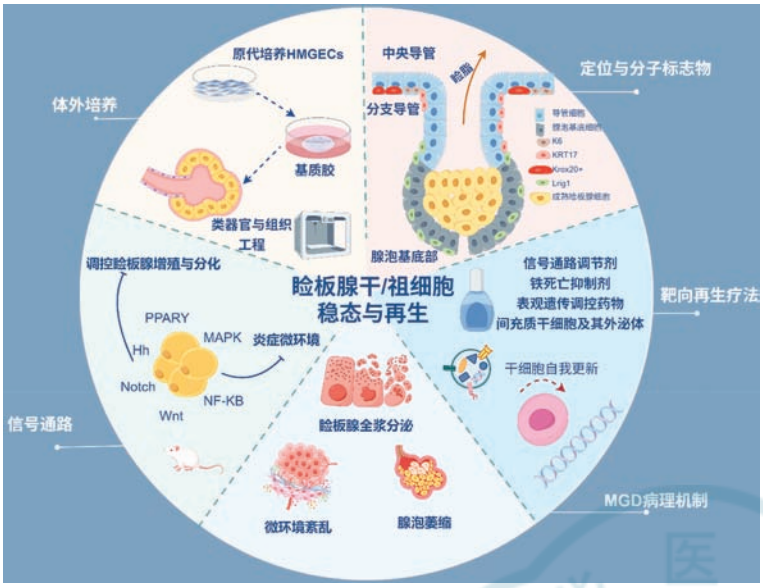


图1　睑板腺干/祖细胞的稳态与再生　HMGECS：人睑板腺上皮细胞；MGD：睑板腺功能障碍

1　睑板腺生理学和MGD病理机制

睑板腺是全身最大的具有合成、储存和分泌脂质功能的腺体[7]。睑板腺由腺泡和导管系统构成，腺泡细胞在从基底部向腺泡中心迁移过程中积累脂质，最终以全浆分泌的方式释放睑酯，通过中央导管排出到眼表，构成泪膜表面脂质层。脂质层可减少泪液蒸发、稳定泪膜结构、抵抗微生物侵袭并参与维持良好视觉质量，在维持眼表稳态中起重要作用[8-9]。

研究表明，睑板腺干/祖细胞通过有序的增殖和分化，持续更新睑板腺细胞，保障脂质分泌稳定性[10]。放射性核苷摄取实验显示，大鼠睑板腺腺泡周围基底部上皮细胞具有相对较高的分裂频率，提示其在维持睑板腺细胞更新中干/祖细胞池的作用[11]。睑板腺是典型的全浆分泌腺体，腺泡细胞在完成脂质分泌后会发生程序性死亡和脱落，因此睑板腺组织稳态高度依赖于有自我更新和多向分化潜能的干/祖细胞群。干/祖细胞群数量减少、自我更新潜能降低或分化紊乱，会造成腺泡细胞更新不足、脂质合成异常及腺体萎缩，导致MGD的发生和发展[12]。

针对MGD的病理机制，现有研究主要提出2种学说，即导管中心学说和腺泡中心学说。导管中心学说认为，MGD的始动因素为导管上皮过度角化，导致睑板腺开口阻塞、导管内压升高，最终引发腺体萎缩[4,13]。但临床研究与动物模型均提示，部分MGD病例存在原发性腺体萎缩，却无明显导管阻塞表现，此类现象难以用导管中心学说解释[14-15]。腺泡中心学说强调，原发性睑板腺细胞异常在代谢相关MGD及ARMGD中起主导作用。当前研究证据支持导管中心学说与腺泡中心学说并存，导管阻塞和腺泡损伤会导致不同的形态改变，2种机制相互作用，共同造成腺体功能减退[6,16]。有研究揭示Th17-IL-17A-中性粒细胞轴等免疫途径在MGD发生中的作用，促炎因子介导的局部炎症促进导管角化和腺泡损伤，破坏干/祖细胞微环境，进一步加重MGD[17-18]。因此，未来的治疗策略需拓展至恢复腺泡细胞功能和干/祖细胞再生能力。

2　睑板腺干细胞的解剖定位与分子标志物

2.1　解剖定位和谱系追踪技术

谱系追踪技术可对特定细胞群进行永久性遗传标记，用于在体内研究干细胞命运及其子代细胞的分化轨迹[19]。新一代谱系追踪技术进一步整合单细胞测序与高分辨率成像，可在单细胞分辨率下重建发育过程中的细胞谱系层级[20]。早期^{3}H-胸腺嘧啶核苷标记研究显示，大鼠睑板腺腺泡外周基底层的上皮细胞持续增殖，并自基底膜向腺泡中心定向迁移，提示腺泡外周基底层存在维持腺体更新的祖细胞群体[11]。Parfitt等[21-22]利用H2B-GFP脉冲-追踪与Confetti彩色谱系示踪技术，对小鼠睑板腺中的标记保留细胞进行了三维定位与定量分析，发现其特异性定位于腺泡与导管的交界处，并提出睑板腺的腺泡与导管分别由两群相对独立的单能上皮祖细胞负责更新。

相关研究进一步揭示，Krox20^{+}祖细胞局限性分布于睑板腺导管区域；谱系追踪结果显示，Krox20^{+}谱系细胞在腺体发育与稳态维持中既可产生导管上皮，也可分化为腺泡细胞，提示Krox20^{+}标记了一群具有双向分化潜能的干/祖细胞[23-24]。另一项谱系示踪研究表明，KRT17^{+}细胞主要定位于睑板腺中央导管，该群细胞在稳态下持续自我更新，并产生新的导管细胞及部分腺泡细胞后代[25]。Guo等[26]通过分区分离和体外克隆培养发现，导管来源上皮细胞的全克隆形成率显著高于腺泡来源细胞，提示导管区域相对富集具有高增殖潜能的祖细胞群。该研究同时建立了评估小鼠及人睑板腺干/祖细胞克隆生长潜能的新方法。睑板腺干/祖细胞处于由神经末梢、周围成纤维细胞及其分泌的细胞外基质共同构成的微环境中，特定的微环境可为干/祖细胞提供必要的营养支持和信号调控[27]。

综上，睑板腺的腺泡基底层、导管-腺泡交界区及中央导管均存在区域化的上皮干/祖细胞群，在生理与病理状态下以不同程度参与腺体更新。腺泡外周基底层主要富集Lrig1^{+}等相对未分化的干/祖细胞，导管-腺泡交界区富集Krox20^{+}等静止期祖细胞，兼具向导管和腺泡双向分化的可塑性；中央导管至导管开口端则以KRT17^{+}细胞为主，持续更新导管上皮。然而，目前睑板腺干/祖细胞解剖定位相关证据绝大多数来自小鼠谱系示踪与体外实验；人睑板腺受取材和长期追踪条件所限，现有数据多限于标志物的静态表达与体外克隆形成能力分析，缺乏动态谱系证据，仍需进一步的功能研究与长程追踪加以验证。

2.2　分子标志物与单细胞图谱

本团队前期研究发现Lrig1^{+}细胞特异性定位于人睑板腺腺泡的外周基底层，呈相对未分化表型，可作为腺泡祖细胞的候选标志物；腺泡中心则以DNase2^{+}分化细胞为主[28]。Zhu等[27]采用单核RNA测序与体内谱系追踪，进一步鉴定出特征性表达Lrig1、Lgr6、Axin2、Gli2和Slc1a3的多个候选干/祖细胞群体。在人睑板腺组织中，Lrig1、Lgr6和Gli2的表达定位已得到验

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

证[27-28]；而 Axin2 和 Slc1a3 的定位证据仍主要来自小鼠谱系示踪与单细胞测序结果，尚缺乏人源组织的表达验证数据，相关结论在一定程度上依赖动物模型的外推。此外，SOX9 虽被普遍视为上皮干细胞的候选标志物，但其在睑板腺静止期与分化期上皮细胞中均有广泛表达，无法作为静止期干细胞的特异性标志物[21]。

单细胞 RNA 测序为绘制睑板腺细胞图谱和解析干/祖细胞异质性提供了高分辨率技术工具。相关研究不仅明确区分了睑板腺与睑结膜上皮细胞群，还鉴定出多个空间分布和功能特征存在差异的干/祖细胞亚群：KRT17$^+$细胞群主要分布于睑板腺导管，其转录谱富集增殖、与干/祖细胞相关基因，可被认为是睑板腺导管干/祖细胞；而 KRT6A$^+$细胞主要分布于睑结膜上皮，被视为结膜干/祖细胞[25]。人睑板腺单细胞图谱进一步将基底细胞解析为多个亚群，分别特征性表达 KRT15/SOCS3、ID4/CCN4、UBE2C/TOP2A 等与干性维持、应激应答及细胞增殖相关的基因，提示睑板腺干/祖细胞具有显著的分子异质性[29]。总体而言，目前尚无公认的睑板腺干/祖细胞标志物“金标准”，单一标志物不足以精确鉴定干/祖细胞，需结合解剖定位、功能学证据与长期谱系示踪等多方面证据综合判断。

2.3 睑板腺干细胞的异质性和可塑性

近年来，谱系示踪及单细胞转录组研究提示，睑板腺可能由具有不同空间定位、分子特征及谱系贡献的多个干/祖细胞群共同维持。体外研究显示，人睑板腺上皮细胞的增殖与分化状态可随培养条件双向转换，Lrig1 与 DNase2 的表达随之发生动态变化，提示其具有明显的表型可塑性[28]。在与睑板腺同为全浆分泌腺的皮肤皮脂腺中，损伤时皮脂腺祖细胞可离开其微环境参与创面再上皮化；在腺体几乎完全消失后，皮脂腺还可由毛囊隆突部来源的干细胞经成纤维细胞生长因子受体 2（fibroblast growth factor receptor 2，FGFR2）信号介导而再生，凸显上皮干细胞在损伤应答中的谱系可塑性[30]，然而，睑板腺细胞在损伤刺激下是否发生类似的可塑性改变，目前尚缺乏直接证据。未来研究应重点关注损伤前后不同睑板腺干/祖细胞群的命运变化，阐明睑板腺再生过程中潜在的细胞可塑性机制。

3 调控睑板腺干细胞命运的信号通路

睑板腺干细胞的命运受多种信号通路构成的复杂网络精密调控，涉及自我更新、定向分化、脂质合成及对炎症和应激的应答等环节。该信号网络失衡可导致干/祖细胞耗竭、导管异常角化或腺泡脂质合成障碍，进而诱发 MGD。深入解析这些调控网络，是阐明 MGD 病理本质、开发再生治疗策略的关键（表 1）。

表 1 调控睑板腺干/祖细胞命运及功能的关键信号通路

信号通路	模型	研究内容
Notch[23]	转基因小鼠模型	证实 Krox20-Notch1 信号轴参与调控睑板腺腺体发育与稳态，Krox20 功能受损可导致腺体发育异常及萎缩。进一步腹腔注射丙戊酸增强 Notch1 相关信号，腺体萎缩得到部分改善，泪液分泌增加
Hedgehog[27]	谱系追踪小鼠，人睑板腺癌样本	揭示 Hh 信号参与调控睑板腺干细胞增殖与腺体稳态。衰老小鼠睑板腺中 Hh 信号下降，而人类睑板腺癌中 Hh 信号异常高表达；持续激活下游 GLI2 可导致干细胞群异常扩增并影响腺泡分化
FGF[29]	小鼠与人类类器官模型	建立可长期扩增的人类睑板腺类器官模型，揭示 FGF10 信号的激活有助于促进腺泡细胞增殖，并能部分逆转维甲酸诱导的 MGD 病理改变
Hedgehog[31]	大鼠睑板腺上皮细胞	Hh 信号在体外可直接调控睑板腺上皮细胞的增殖与分化。首次在体外证明 Hh 通路参与调控大鼠睑板腺上皮细胞的增殖与分化，提示其作为维持细胞稳态的基础通路的潜力
Wnt[32]	转基因小鼠模型	提示 Wnt 信号的动态调控对正常腺体形成具有重要作用
Notch[33]	人睑板腺上皮细胞	Notch 通路参与调控睑板腺上皮细胞分化以及维持正常脂质分泌功能
PPARγ[34]	老龄小鼠模型	发现 PPARγ 激活可促进小鼠睑板腺细胞的终末分化与脂质生成；证实随着年龄增长，PPARγ 受体激活能力下降是导致脂质合成衰减的核心原因
PPARγ/mTOR[35]	永生化人睑板腺上皮细胞	mTOR 通路参与调控睑板腺上皮细胞分化与脂质代谢。证实 mTOR 通路的激活能够显著增强由 PPARγ 和 SREBP-1 介导的脂质合成效应，为脂质异常型 MGD 提供双靶点干预思路
p38 MAPK[36]	炎症诱导的大鼠睑板腺损伤模型	揭示促炎因子（白细胞介素 1β）可抑制睑板腺上皮细胞增殖与分化，促进过度角化；抑制 p38 MAPK 信号可减轻上述变化
FGF[37]	Krt5$^+$导管基底上皮 Fgfr2 条件性敲除小鼠	他莫昔芬诱导的 Fgfr2 缺失导致导管基底细胞异常增殖与分化、导管上皮增厚与导管阻塞，从体内实验证实 FGFR2 信号对维持睑板腺导管上皮稳态的关键调控作用
PPARγ[38]	高脂饮食小鼠模型	开发负载 PPARγ 激动剂罗格列酮的光热响应型可溶性微针。近红外光照可触发贴片温和升温，促进睑酯软化及药物释放，显著改善高脂饮食小鼠的腺体肥大及脂质沉积相关微结构异常

注：PPARγ：过氧化物酶体增殖物激活受体 γ；MGD：睑板腺功能障碍；Fgfr2/FGFR2：成纤维细胞生长因子受体 2；MAPK：丝裂原活化蛋白激酶

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

3.1　睑板腺增殖与分化的调控通路

本团队前期研究证实，Hh信号通路可在体外直接调控大鼠睑板腺上皮细胞的增殖与分化[31]。结合单细胞测序和长期谱系示踪的研究结果提示，敲除Hh受体SMO会导致小鼠睑板腺上皮增殖能力下降、腺体萎缩；而在睑板腺上皮中过表达GLI2，则会造成Lrig1$^+$和Lgr6$^+$干/祖细胞群异常扩增；人睑板腺癌样本中也可见Hh信号表达异常增强，提示其过度活化与睑板腺肿瘤发生相关[27]。这些结果表明，Hh信号在维持生理稳态与驱动异常增殖之间具有“双刃剑”作用，适度激活有利于再生修复，而过度激活则可能促成肿瘤发生。

Wnt信号通路是调控多种组织成体干细胞命运的重要通路。Sima等[32]发现，Wnt抑制剂Dkk4在睑板腺发育早期呈高表达，可限制干/祖细胞的过度激活；随后Dkk4逐渐失活，解除了对Wnt信号的抑制，驱动干细胞增殖和腺体发育。该研究提示，Wnt信号的时序性精确调控是睑板腺正常发育的关键，靶向Dkk4/Wnt轴可抑制干细胞异常增殖、促进腺体再生。

Notch通路同样参与睑板腺上皮命运的调控。Notch1已被体外研究证实是维持睑板腺结构完整性和脂质生成的关键信号分子[33]。Krox20-Notch1轴是调节睑板腺发育和稳态的重要调控节点，破坏该信号通路可导致腺体发育障碍、腺泡萎缩。实验表明，丙戊酸（Notch1通路激活剂）治疗可在一定程度上逆转腺体萎缩、改善干眼症状，提示通过适度激活Notch通路可能为预防和治疗因干细胞耗竭导致的MGD提供新思路[23]。

过氧化物酶体增殖物激活受体γ（peroxisome proliferator-activated receptor γ，PPARγ）是睑板腺细胞分化和脂质合成的重要调控因子。Jester等[34]发现，激活PPARγ可促进小鼠睑板腺细胞终末分化和脂质生成，抑制PPARγ则会导致脂质合成减少和腺泡结构改变；老年萎缩腺体中PPARγ表达下降，可导致睑板腺脂质合成减少和年龄相关性萎缩。mTOR通路在脂质代谢中也发挥重要作用，该通路激活可增强PPARγ/SREBP-1介导的睑板腺脂质合成[35]。

3.2　炎症相关通路与微环境重塑

免疫炎症可通过多途径破坏干/祖细胞微环境。在慢性炎症刺激下，白细胞介素1β、肿瘤坏死因子α等促炎因子会激活睑板腺上皮细胞内的核因子-κB和丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）等经典炎症通路，抑制PPARγ表达并阻碍正常的脂质分化，同时促进导管过度角化，干扰干细胞正常调控网络。本团队研究发现，抑制p38 MAPK信号通路能阻断白细胞介素1β诱导的炎症反应，逆转睑板腺上皮细胞分化减少、基质金属蛋白酶9过度表达及导管过度角化，进而部分恢复腺泡细胞功能[36]。但MAPK信号具有双向调控作用，长期抑制该通路是否会影响基底层干/祖细胞的自我更新能力，仍需进一步研究。在三维类器官培养模型中，成纤维细胞生长因子10可促进睑板腺腺泡细胞增殖，部分逆转全反式维甲酸诱导的MGD病理改变，提示激活成纤维细胞生长因子10信号有助于延缓MGD进展[29]。Yang等[37]通过他莫昔芬诱导的Krt5$^+$导管基底上皮中的Fgfr2条件性敲除模型发现，Fgfr2缺失导致导管基底干/祖细胞异常增殖与分化、导管上皮过度增厚，最终诱发阻塞性MGD，从体内证实了FGFR2介导的FGF信号在维持睑板腺导管上皮稳态中的关键作用。此外，在小鼠睑板腺外植体模型中，金黄色葡萄球菌粗提取物可通过激活AIM2/ASC炎症小体通路和核因子-κB通路，上调促炎细胞因子表达，下调PPARγ蛋白水平，促进细胞死亡和导管与腺泡上皮的过度角化，进一步凸显了微生物-炎症-干/祖细胞网络在MGD发生和发展中的重要性[39]。

综上，Hh、Wnt、Notch、EGFR等通路共同参与干/祖细胞自我更新和谱系维持，PPARγ/mTOR/SREBP-1调控终末脂质分化，核因子-κB通路和AIM2/ASC等炎症通路则参与塑造干细胞微环境。未来的治疗策略应关注干细胞功能相关信号网络的综合调控，从系统层面修复并重建睑板腺功能。

4　年龄相关的睑板腺干细胞功能衰退

睑板腺干细胞功能衰退是导致ARMGD的核心机制之一。衰老过程中，睑板腺干细胞的数量和增殖潜能显著下降。在衰老小鼠模型中，睑板腺干/祖细胞数量减少，腺泡细胞增殖能力下降，增殖标志物Ki67和干/祖细胞标志物ΔNp63表达水平明显下调，干细胞更新能力减弱[40-41]。克隆分析实验发现，在ARMGD小鼠模型及老年人类睑板腺样本中，克隆形成效率显著降低，克隆体积减小，干/祖细胞标志物和分化标志物PPARγ$^+$细胞比例下降，表明衰老最终损害干/祖细胞的克隆生长潜力[26]。

4.1　睑板腺干细胞衰老与微环境变化

ARMGD的发病机制还与干细胞微环境的改变有关，衰老的睑板腺干细胞可能通过分泌衰老相关分泌表型导致微环境恶化。研究显示，在衰老及慢性眼表损伤相关动物模型中可观察到衰老相关基因P16INK4A和P38 MAPK表达上调、衰老相关分泌表型相关细胞因子和氧化应激标志物8-羟基脱氧鸟苷水平显著升高，同时存在线粒体功能障碍，加剧细胞损伤[42-43]。在衰老腺体中还发现透明质酸（hyaluronic acid，HA）在基质中的表达显著下降，干细胞微环境稳态遭到破坏；通过上调HA合成酶以提高HA水平，可预防老年小鼠睑板腺萎缩，促进基底细胞增殖并增加脂质合成[44]。

Zhu等[27]通过单核转录组分析、体内谱系示踪及遗传学研究发现，衰老腺体中关键的干细胞调控信号通路，如Hh和EGFR信号出现缺陷，干/祖细胞周围神经密度降低、免疫细胞浸润增加。神经支配减少可能削弱“神经-腺体轴”对干/祖细胞的营养供给和信号传导支持，从而加剧干/祖细胞功能衰退。因此，ARMGD并非单纯的腺泡细胞数量减少和脂质分泌衰减，而可被概括为干/祖细胞再生能力下降与微环境稳态失衡相互作用的再生失能状态；干/祖细胞自我更新能力下降导致腺泡结构重建失败，而衰老微环境通过诱发炎症、促进纤维化和减少神经支配进一步抑制干/祖细胞活化，最终导致腺体数量减少、腺泡萎缩和不可逆的腺体功能丧失[27]。

4.2　睑板腺干细胞衰老与表观遗传调控

表观遗传调控可能是连接年龄、炎症及微环境与睑板腺

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

干/祖细胞功能改变的重要中间环节。已有研究表明，组蛋白去乙酰化酶（histone deacetylase，HDAC）参与成年小鼠睑板腺稳态调控，衰老相关Hh信号减弱可能与表观遗传调控异常有关[45]。近期综述指出，组蛋白修饰、DNA甲基化及非编码RNA可能共同参与睑板腺发育、腺泡分化、脂质合成及祖细胞功能调控[46]。然而，目前针对衰老、慢性炎症或微环境损伤是否会重塑睑板腺干/祖细胞的表观遗传记忆，仍缺乏系统性研究。未来应重点关注不同年龄及不同损伤状态下睑板腺干/祖细胞的表观遗传特征。

5 睑板腺干细胞的体外培养

5.1 原代细胞与永生化细胞模型

目前体外研究多以人睑板腺上皮细胞作为研究睑板腺干/祖细胞的基础模型，表达Ki67、p63、Lrig1、K14等增殖及干/祖细胞标志物[47-48]。通过酶消化法或组织块培养法体外分离原代人睑板腺上皮细胞，随后采用端粒酶或SV40T抗原等方法进行永生化，建立永生化人睑板腺上皮细胞（immortalized human meibomian gland epithelial cell，iHMGEC）系，用于长期传代和重复实验，iHMGEC通常培养于低钙角质细胞无血清培养基中，添加表皮生长因子和牛垂体提取物，该条件有利于维持细胞增殖并上调细胞周期、DNA复制相关基因表达，同时下调细胞分化和脂质生物合成相关基因[47-48]。

本团队研究发现，睑板腺上皮细胞具有较强可塑性，在特定培养条件下可表现出增殖与分化之间动态切换的能力，Lrig1和DNase2生物标志物的表达也表现出相应的可逆变化[28]。通过调整培养条件（如钙浓度、血清添加、PPARγ激动剂等），可诱导iHMGEC向增殖或脂质分化方向偏移，进而用于模拟干/祖细胞活化、腺泡分化及脂质合成过程。此外，本团队还先后建立了大鼠睑板腺上皮细胞和人睑板腺导管细胞的体外分离培养体系，并探讨了这2种细胞在MGD病理机制中的独立作用[31,49]。原代和永生化细胞模型具有操作简便、可重复性强等优势，适用于研究炎症刺激、脂质代谢紊乱及特定通路调控对睑板腺上皮细胞的影响。但其缺乏腺泡-导管三维结构和完整的微环境成分，难以充分模拟干/祖细胞与微环境之间的相互作用。

5.2 器官型培养与三维类器官

器官型培养模型弥补了二维细胞培养在空间结构上的局限。小鼠睑板腺三维切片培养模型可用于研究神经肽、黑皮质素等因子对腺体稳态的调控作用；基于iHMGEC的悬滴与支架结合的三维培养也被用于模拟腺泡样结构形成，评估MGD相关风险因素[50-53]。本团队构建的睑板腺器官培养模型，在体外可维持约72 h，保留了腺体三维形态及特异性生物标志物的功能表达，腺体具备基础的脂质分泌能力，适用于短期观察药物或炎症刺激对腺体结构和功能的影响[54]。

三维类器官为研究干/祖细胞提供了更接近体内微环境的实验平台。一项基于iHMGEC的类器官研究显示，三维基质胶培养可诱导其形成腺泡样结构并表现出双重分化潜力，可同时形成富脂质的腺泡和导管样结构[55]。将小鼠原代睑板腺上皮细胞包埋于基质胶构建的类器官，可在体外长期维持，既保留Lrig1$^+$和Krt5$^+$等干/祖细胞特征，也包含Krt6$^+$导管细胞和脂质合成能力较强的腺泡细胞[56]。近年来，研究者还建立了可长期扩增的小鼠和人类睑板腺三维类器官，不仅保留了体内细胞谱系结构和脂质分泌功能，还可模拟全反式维甲酸等诱导的MGD病理改变，为药物筛选和功能测试提供了可靠工具[29]。

5.3 3D生物打印与组织工程

3D生物打印技术能开发具有相应机械性能和生物相容性的睑板腺组织培养支架，为睑板腺组织工程重建提供了新思路。3D打印聚己内酯支架结合仿生细胞外基质修饰，可支持永生化皮脂腺细胞存活并维持其脂质分泌功能，有望成为睑板组织工程的候选支架材料[57]。另一项研究将人脂肪来源间充质干细胞与生物相容性良好的水凝胶生物墨水混合，构建出负载活细胞的3D生物打印支架，进行睑板腺重建，人脂肪来源间充质干细胞在其中表现出促进脂质代谢和腺体再生的作用[58]。目前，针对睑板腺的3D生物打印和组织工程研究，尚需在细胞来源、支架材料、机械强度与生物相容性的匹配性以及体内长期功能整合等方面进行系统评估。诱导多能干细胞向睑板腺类器官或腺体样结构分化的条件与策略也有待进一步探索。

综上，与二维细胞培养相比，器官培养和类器官模型更接近原位组织的三维结构与细胞异质性，更适用于研究干/祖细胞谱系、微环境-干/祖细胞相互作用及复杂药物反应。但目前用于培养睑板腺细胞的三维培养模型，其相关脂质组学特征及与体内睑酯谱的一致性研究仍较有限；现有类器官培养体系尚缺乏神经支配、激素调控及机械力刺激等体内关键信号，可能影响对睑板腺脂质分泌功能的真实模拟。未来需进一步优化培养体系和器官芯片技术，采用新型可调控细胞外基质材料，引入神经或间充质细胞共培养体系，以提升培养体系的生理仿真度[48,59]。

6 靶向睑板腺干细胞的潜在干预策略与转化前景

目前MGD的临床治疗主要包括物理热敷、人工泪液和非特异性抗炎药物等，以缓解导管阻塞、改善眼表症状为主，但现有治疗方案难以逆转腺体的进行性萎缩[60-61]。近年来，围绕干细胞相关的研究提示，以干/祖细胞稳态重建为目标的再生医学在临床转化中具有潜在价值，探索针对睑板腺干/祖细胞增殖、分化及存活的关键通路的潜在药理学干预策略，可能成为未来MGD研究的重要发展方向。但目前的干预手段，包括信号通路调节剂、细胞死亡调节剂、表观遗传调控及外泌体治疗等，几乎全部处于动物实验或体外研究阶段，尚无基于睑板腺干细胞的成熟临床治疗方案。

6.1 信号通路调节剂

通过干预特定信号通路激活静止期干细胞、促进其增殖与定向分化，可有效治疗ARMGD及萎缩性MGD。天然化合物杠柳毒苷通过上调Na^+/K^+-腺苷三磷酸酶并激活SRC通路，改善衰老小鼠睑板腺细胞增殖和脂质合成，缓解ARMGD[41]。Hh和EGFR信号通路在睑板腺发育和干/祖细胞稳态维持中发挥核心作用。在衰老或慢性炎症状态下，这2条通路常呈异常下调

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

状态，导致干细胞增殖停滞与腺体萎缩。SMO激动剂SAG通过靶向激活Hh通路，促进睑板腺导管上皮和腺泡基底细胞的扩增与修复，减轻年龄相关的腺体萎缩[27]。激活Notch1信号同样有助于恢复干/祖细胞分化平衡、改善腺体结构和干眼症状[23]。通过重塑干细胞微环境来恢复腺体结构的治疗策略，可能在治疗MGD中具备临床转化潜力。PPARγ激动剂可促进睑板腺脂质分化，但药物的吸收效率和生物安全性限制了其临床转化。Yu等[38]开发了一种可溶性温度响应型微针贴片，可促进PPARγ激动剂局部经皮缓释，显著缓解高脂饮食模型小鼠的睑板腺导管阻塞和MGD临床表现，为脂质代谢调节药物的精准递送提供了新策略。

6.2　细胞死亡调节剂与氧化应激干预

睑板腺作为高脂质代谢组织，易受氧化应激及脂质过氧化损伤。干/祖细胞对焦亡和铁死亡亦高度敏感。本团队研究发现，Maresin 1通过抑制NLRP3/Caspase-1/GSDMD介导的细胞焦亡，减轻蓝光过度暴露诱导的MGD，改善腺体结构和功能[62]。褪黑素被证实可减弱脂多糖诱导的HMGEC炎症反应、降低细胞凋亡和自噬水平，部分恢复脂质合成功能[63]。睑板腺干/祖细胞对铁死亡高度敏感，在碱烧伤、蓝光暴露及年龄相关等多种MGD模型中，局部应用铁死亡抑制剂Ferrostatin-1、铁螯合剂去铁胺、抗氧化剂N-乙酰半胱氨酸等，均可保护睑板腺干/祖细胞，减少氧化应激损伤，恢复睑板腺形态和分泌功能[64]。因此，降低铁死亡和氧化应激水平可能成为保护睑板腺干/祖细胞群、防止睑板腺不可逆萎缩的关键靶点。

6.3　表观遗传调控与干细胞微环境重塑

干细胞的自我更新与谱系定向分化受表观遗传修饰精细调控。HDAC1/2参与调控睑板腺上皮细胞的存活和增殖，HDAC3则限制祖细胞过度增殖并允许其分化，因此，开发具有组织特异性的HDAC调节剂，可防止干/祖细胞异常增殖，恢复衰老干细胞的再生潜能[45]。表观遗传调控失控还会影响腺体稳态，增加睑板腺鳞癌的发生风险。Ko等[65]报道，H3K36甲基化受损会诱导上皮组织向腺体谱系异常转化并促进鳞状细胞癌发生，提示维持正常的H3K36甲基化是防止睑板腺异常增生和维持腺体稳态的关键。针对H3K36甲基转移酶的靶向调节药物，有望在刺激干细胞再生的同时，有效避免因分化信号失控导致的腺体结构紊乱或导管过度角化。在睑板腺癌细胞中，DNA甲基化抑制剂地西他滨可下调E2F2甲基化水平，抑制肿瘤细胞异常增殖与侵袭能力，提示靶向表观遗传调控具有潜在的应用前景[66]。

睑板腺干细胞的生物学行为高度依赖所处的微环境，包括基底膜成分（如层粘连蛋白、Ⅳ型胶原）、邻近的间充质细胞、神经末梢、血管和免疫细胞共同构成动态的调控网络。ARMGD存在神经支配减少，微环境受损的现象，研究发现神经递质可以在体外刺激睑板腺上皮细胞的增殖，提示应用局部神经营养因子或神经肽等，有望恢复“神经-腺体轴”对干细胞的营养支持[67]。局部注射色素上皮衍生因子衍生物通过增加ΔNp63和Lrig1$^+$细胞数量，恢复基底细胞的更新能力，逆转小鼠年龄相关的睑板腺萎缩[68]。免疫调节剂（如环孢素A、他克莫司等）通过抑制钙调神经磷酸酶活性，阻断T细胞活化与增殖，对维持干/祖细胞微环境稳态具有间接保护作用[69]。本团队既往研究发现，咖啡因处理减弱了脂多糖诱导的大鼠睑板腺炎症反应、细胞凋亡和异常分化[70]。褪黑素在高脂饮食诱导的干眼模型和年龄相关泪腺功能障碍中均显示出通过调控免疫和炎症通路缓解眼表微环境炎症的作用[71-72]。上述研究共同表明，通过降低炎症负荷、恢复神经支配和优化基质环境，有助于重塑睑板腺干/祖细胞微环境。

间充质干细胞（mesenchymal stem cells，MSCs）及其外泌体在眼表疾病治疗中展示出良好前景。体内实验表明，眼表局部应用MSCs可改善干眼眼表炎症和上皮损伤，并观察到移植细胞向睑板腺组织迁移[73]。小鼠脂肪来源MSCs外泌体在苯扎氯铵诱导的干眼模型中可通过抑制NLRP3炎性小体激活缓解眼表炎症[74]。目前，尚缺乏针对MSCs及其外泌体治疗MGD的大样本临床研究，但MSCs及外泌体有望通过免疫调节、促进组织修复及间接改善干/祖细胞微环境，为睑板腺再生治疗提供新策略。

6.4　临床转化现状

在临床转化方面，目前尚无针对睑板腺干/祖细胞的临床试验，但基于干细胞干预的干眼治疗方法可为睑板腺干细胞治疗的安全性与可行性提供参考。一项纳入7例重度泪液缺乏型干眼患者的临床研究报道，将异体脂肪来源间充质干细胞（adipose-derived mesenchymal stem cells，ASCs）注射至泪腺，平均随访126 d未观察到治疗相关不良事件，且部分症状和泪液指标改善[75]。一项纳入54例Sjögren综合征相关干眼患者的随机对照试验，ASCs治疗后干眼的症状和体征均优于对照组，进一步证实了ASCs的安全性与初步疗效[76]。首项人体前瞻性单臂研究结果显示，16例难治性干眼患者采用脐带来源MSCs滴眼液治疗，随访至12个月未报告严重不良事件[77]。一项纳入6项研究、共131例患者的meta分析显示，干细胞及其衍生疗法均能显著改善干眼症状，短期内未见严重治疗相关不良事件，但存在随访时间有限、安全性报告异质性较高等问题[78]。一项基于MSCs外泌体治疗Sjögren综合征相关干眼的随机对照试验纳入8例患者，随访12周后干眼症状和体征均有所改善，安全性良好[79]。上述研究表明，腺体局部细胞治疗与微环境重塑在眼表疾病治疗中具有临床可行性和短期安全性，未来基于睑板腺干/祖细胞相关临床研究仍需更多长时间随访、大样本量的随机对照试验，以进一步证实其对睑板腺腺体再生的确切疗效和安全性。

睑板腺干/祖细胞治疗的临床转化应遵循递进式转化路径，首先利用睑板腺类器官和体外模型开展高通量药物筛选与毒性评估，在MGD动物模型中验证药物局部递送的有效性和安全性，最终开展设计严谨的早期临床试验，逐步完成从基础研究到临床应用的转化。

7　总结与展望

睑板腺干/祖细胞可维持腺体稳态与功能再生，最新研究表明，睑板腺干/祖细胞在空间和分子层面均表现出明显异质

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

性，导管-腺泡交界区域和腺泡外周基底层是潜在干/祖细胞富集区；Hh、Wnt、Notch、EGFR等干/祖细胞稳态调控通路与PPARγ/mTOR等脂质分化通路共同构成调控干细胞命运的核心信号网络；免疫炎症和衰老相关微环境改变则通过多通路重塑干/祖细胞功能。

近年来，围绕睑板腺干/祖细胞的相关研究为发展MGD新型治疗策略提供了重要理论基础，然而当前研究仍面临诸多挑战：干/祖细胞标志物的特异性有待提高，单一标志物难以实现干细胞的精确鉴定；干/祖细胞与微环境的调控网络复杂，神经、血管、免疫细胞和基质信号在其中的作用尚未充分阐明；类器官模型对睑板腺功能的真实模拟效果需要进一步验证；针对睑板腺干/祖细胞的再生治疗多停留在临床前阶段，其长期安全性和临床疗效需通过大规模临床试验进一步评估。目前，关于衰老和微环境损伤对睑板腺干/祖细胞表观遗传记忆的影响尚缺乏直接证据，需从表型变化进一步深入研究，以明确慢性损伤是否导致睑板腺干/祖细胞功能重塑。未来需借助单细胞多组学、空间转录组和谱系示踪技术等先进手段，深化对睑板腺干/祖细胞功能异质性的认识，同时结合微环境调控与干细胞移植等策略，促进基础研究向临床应用转化。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Schaumberg DA, Nichols JJ, Papas EB, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on the epidemiology of, and associated risk factors for, MGD[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52(4): 1994-2005. DOI: 10.1167/iovs.10-6997e.

[2] 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. 中国睑板腺功能障碍专家共识:诊断和治疗(2023年)[J]. 中华眼科杂志, 2023, 59(11): 880-887. DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20230822-00054.
Chinese Branch of the Asian Dry Eye Society, Ocular Surface and Tear Film Diseases Group of Ophthalmology Committee of Cross-Straits Medicine Exchange Association, Ocular Surface and Dry Eye Group of Chinese Ophthalmologist Association. Chinese expert consensus on meibomian gland dysfunction: diagnosis and management (2023)[J]. Chin J Ophthalmol, 2023, 59(11): 880-887. DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20230822-00054.

[3] Teo C, Ong HS, Liu YC, et al. Meibomian gland dysfunction is the primary determinant of dry eye symptoms: analysis of 2346 patients[J]. Ocul Surf, 2020, 18(4): 604-612. DOI: 10.1016/j.jtos.2020.06.008.

[4] Nelson JD, Shimazaki J, Benitez-del-Castillo JM, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the definition and classification subcommittee[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52(4): 1930-1937. DOI: 10.1167/iovs.10-6997b.

[5] 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.

[6] Kim W, Kim DH, Eom Y, et al. Rethinking the pathogenesis of meibomian gland dysfunction: ductal-centric vs. meibocyte-centric hypothesis[J]. Exp Eye Res, 2025, 261: 110646. DOI: 10.1016/j.exer.2025.110646.

[7] 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.

[8] Willcox M, Argüeso P, Georgiev GA, et al. TFOS DEWS Ⅱ tear film report[J]. Ocul Surf, 2017, 15(3): 366-403. DOI: 10.1016/j.jtos.2017.03.006.

[9] Wolffsohn JS, Benítez-Del-Castillo JM, Loya-Garcia D, et al. TFOS DEWS III: diagnostic methodology[J]. Am J Ophthalmol, 2025, 279: 387-450. DOI: 10.1016/j.ajo.2025.05.033.

[10] Yang X, Reneker LW, Zhong X, et al. Meibomian gland stem/progenitor cells: the hunt for gland renewal[J]. Ocul Surf, 2023, 29: 497-507. DOI: 10.1016/j.jtos.2023.07.004.

[11] Olami Y, Zajicek G, Cogan M, et al. Turnover and migration of meibomian gland cells in rats' eyelids[J]. Ophthalmic Res, 2001, 33(3): 170-175. DOI: 10.1159/000055665.

[12] Hwang HS, Parfitt GJ, Brown DJ, et al. Meibocyte differentiation and renewal: insights into novel mechanisms of meibomian gland dysfunction (MGD)[J]. Exp Eye Res, 2017, 163: 37-45. DOI: 10.1016/j.exer.2017.02.008.

[13] Nichols KK, Foulks GN, Bron AJ, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: executive summary[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52(4): 1922-1929. DOI: 10.1167/iovs.10-6997a.

[14] Wang S, Li Y, Gao J, et al. Atrophic meibomian gland dysfunction induced by eyelid margin cryotherapy with liquid nitrogen[J]. Sci Rep, 2025, 15(1): 754. DOI: 10.1038/s41598-024-84742-0.

[15] Jester JV, Parfitt GJ, Brown DJ. Meibomian gland dysfunction: hyperkeratinization or atrophy?[J]. BMC Ophthalmol, 2015, 15 Suppl 1: 156. DOI: 10.1186/s12886-015-0132-x.

[16] Du YL, Peng X, Liu Y, et al. Ductal hyperkeratinization and acinar renewal abnormality: new concepts on pathogenesis of meibomian gland dysfunction[J]. Curr Issues Mol Biol, 2023, 45(3): 1889-1901. DOI: 10.3390/cimb45030122.

[17] Reyes NJ, Yu C, Mathew R, et al. Neutrophils cause obstruction of eyelid sebaceous glands in inflammatory eye disease in mice[J]. Sci Transl Med, 2018, 10(451): eaas9164. DOI: 10.1126/scitranslmed.aas9164.

[18] Beatty CJ, Ruiz-Lozano RE, Quiroga-Garza ME, et al. The Yin and Yang of non-immune and immune responses in meibomian gland dysfunction[J]. Ocul Surf, 2024, 32: 81-90. DOI: 10.1016/j.jtos.2024.01.004.

[19] Chen C, Liao Y, Peng G. Connecting past and present: single-cell lineage tracing[J]. Protein Cell, 2022, 13(11): 790-807. DOI: 10.1007/s13238-022-00913-7.

[20] Short S, García-Tejera R, Schumacher LJ, et al. Next generation lineage tracing and its applications to unravel development[J]. NPJ Syst Biol Appl, 2025, 11(1): 60. DOI: 10.1038/s41540-025-00542-w.

[21] Parfitt GJ, Geyfman M, Xie Y, et al. Characterization of quiescent epithelial cells in mouse meibomian glands and hair follicle/sebaceous glands by immunofluorescence tomography[J]. J Invest Dermatol, 2015, 135(4): 1175-1177. DOI: 10.1038/jid.2014.484.

[22] Parfitt GJ, Lewis PN, Young RD, et al. Renewal of the holocrine meibomian glands by label-retaining, unipotent epithelial progenitors[J]. Stem Cell Reports, 2016, 7(3): 399-410. DOI: 10.1016/j.stemcr.2016.07.010.

[23] Zhang Y, Tchegnon E, Ghotbi E, et al. Disruption of Krox20-Notch1 signaling blocks meibomian gland development and homeostasis leading to dry eye disease[J]. Nat Commun, 2025, 16(1): 11584. DOI: 10.1038/s41467-025-66740-6.

[24] Tchegnon E, Liao CP, Ghotbi E, et al. Epithelial stem cell homeostasis in meibomian gland development, dysfunction, and dry eye disease[J]. JCI Insight, 2021, 6(20): e151078. DOI: 10.1172/jci.insight.151078.

[25] Zhu X, Xu M, Owens DM, et al. KRT6A and KRT17 mark distinct stem cell populations in the adult palpebral conjunctiva and meibomian gland[J]. Cells, 2025, 14(24): 1979. DOI: 10.3390/cells14241979.

[26] Guo Y, Zhang R, Zhang M, et al. Assessment of the clonal growth potential of meibomian gland stem/progenitor cells via clonal analysis[J]. Ocul Surf, 2025, 37: 1-10. DOI: 10.1016/j.jtos.2025.02.006.

中華醫學會雜誌社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究

[27]Zhu X, Xu M, Portal C, et al. Identification of meibomian gland stem cell populations and mechanisms of aging[J]. Nat Commun, 2025, 16(1): 1663. DOI: 10.1038/s41467-025-56907-6.

[28]Xie HT, Sullivan DA, Chen D, et al. Biomarkers for progenitor and differentiated epithelial cells in the human meibomian gland[J]. Stem Cells Transl Med, 2018, 7(12): 887-892. DOI: 10.1002/sctm.18-0037.

[29]Yu C, Wan X, Wei J, et al. Human meibomian gland organoids to study epithelial homeostasis and dysfunction[J]. Protein Cell, 2026, 17(8): 775-789. DOI: 10.1093/procel/pwaf095.

[30]Veniaminova NA, Jia YY, Hartigan AM, et al. Distinct mechanisms for sebaceous gland self-renewal and regeneration provide durability in response to injury[J]. Cell Rep, 2023, 42(9): 113121. DOI: 10.1016/j.celrep.2023.113121.

[31]Qu JY, Xiao YT, Zhang YY, et al. Hedgehog signaling pathway regulates the proliferation and differentiation of rat meibomian gland epithelial cells[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2021, 62(2): 33. DOI: 10.1167/iovs.62.2.33.

[32]Sima J, Piao Y, Chen Y, et al. Molecular dynamics of Dkk4 modulates Wnt action and regulates meibomian gland development[J]. Development, 2016, 143(24): 4723-4735. DOI: 10.1242/dev.143909.

[33]Gidfar S, Afsharkhamseh N, Sanjari S, et al. Notch signaling in meibomian gland epithelial cell differentiation[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2016, 57(3): 859-865. DOI: 10.1167/iovs.15-18319.

[34]Jester JV, Potma E, Brown DJ. PPARγ regulates mouse meibocyte differentiation and lipid synthesis[J]. Ocul Surf, 2016, 14(4): 484-494. DOI: 10.1016/j.jtos.2016.08.001.

[35]Jun I, Choi YJ, Kim BR, et al. Activation of the mTOR pathway enhances PPARγ/SREBP-mediated lipid synthesis in human meibomian gland epithelial cells[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 28118. DOI: 10.1038/s41598-024-73969-6.

[36]Qu JY, Xie HT, Xiao YT, et al. The inhibition of p38 MAPK blocked inflammation to restore the functions of rat meibomian gland epithelial cells[J]. Exp Eye Res, 2023, 231: 109470. DOI: 10.1016/j.exer.2023.109470.

[37]Yang X, Zhong X, Lin H, et al. Deletion of Fgfr2 in ductal basal epithelium with tamoxifen induces obstructive meibomian gland dysfunction[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2024, 65(13): 36. DOI: 10.1167/iovs.65.13.36.

[38]Yu F, Zhao X, Wang Q, et al. Photothermal-responsive soluble microneedle patches for meibomian gland dysfunction therapy[J]. Adv Sci (Weinh), 2025, 12(11): e2413962. DOI: 10.1002/advs.202413962.

[39]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.

[40]Moreno I, Verma S, Gesteira TF, et al. Recent advances in age-related meibomian gland dysfunction (ARMGD) [J]. Ocul Surf, 2023, 30: 298-306. DOI: 10.1016/j.jtos.2023.11.003.

[41]Wang H, Zou Z, Wan L, et al. Periplocin ameliorates mouse age-related meibomian gland dysfunction through up-regulation of Na/K-ATPase via SRC pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 146: 112487. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112487.

[42]Wu R, Liu S, Shen Z, et al. Corneal oxidative stress, inflammation, and senescence as key drivers of ocular pathology in a chronic graft-versus-host disease model[J]. BMC Ophthalmol, 2025, 25(1): 379. DOI: 10.1186/s12886-025-04210-9.

[43]Yoon CH, Ryu JS, Hwang HS, et al. Comparative analysis of age-related changes in lacrimal glands and meibomian glands of a C57BL/6 male mouse model[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(11): 4169. DOI: 10.3390/ijms21114169.

[44]Verma S, Moreno IY, Sun M, et al. Age related changes in hyaluronan expression leads to meibomian gland dysfunction[J]. Matrix Biol, 2023, 124: 23-38. DOI: 10.1016/j.matbio.2023.11.002.

[45]Zhu X, Xu M, Millar SE. HDAC1/2 and HDAC3 play distinct roles in controlling adult Meibomian gland homeostasis[J]. Ocul Surf, 2024, 33: 39-49. DOI: 10.1016/j.jtos.2024.04.005.

[46]Zhu X, Huang S. Epigenetic regulation of sebaceous and meibomian glands: from development to disease[J]. Biomedicines, 2026, 14(2): 468. DOI: 10.3390/biomedicines14020468.

[47]Liu S, 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.

[48]Phan M, Madigan MC, Stapleton F, et al. Human meibomian gland epithelial cell culture models: current progress, challenges, and future directions[J]. Ocul Surf, 2022, 23: 96-113. DOI: 10.1016/j.jtos.2021.11.012.

[49]Peng X, Du YL, Liu ST, et al. Isolation and culture of human meibomian gland ductal cells[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2023, 64(15): 29. DOI: 10.1167/iovs.64.15.29.

[50]Zahn I, Garreis F, Schicht M, et al. A new organotypic 3D slice culture of mouse meibomian glands reveals impact of melanocortins[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(23): 14947. DOI: 10.3390/ijms232314947.

[51]Wang G, Xu L, Shi R, et al. Organotypic culture model of mouse meibomian gland as a screening platform for risk factors related to meibomian gland dysfunction[J]. Ocul Surf, 2023, 30: 73-84. DOI: 10.1016/j.jtos.2023.08.007.

[52]Asano N, Hampel U, Garreis F, et al. Differentiation patterns of immortalized human meibomian gland epithelial cells in three-dimensional culture[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2018, 59(3): 1343-1353. DOI: 10.1167/iovs.17-23266.

[53]Sun M, Puri S, Parfitt GJ, et al. Hyaluronan regulates eyelid and meibomian gland morphogenesis[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2018, 59(8): 3713-3727. DOI: 10.1167/iovs.18-24292.

[54]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.

[55]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.

[56]Qu J, Yang L, Wang X, et al. Establishment of mouse meibomian gland organoids for *in vitro* modeling of meibomian gland dysfunction[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2026, 67(1): 6. DOI: 10.1167/iovs.67.1.6.

[57]Chen L, Yan D, Wu N, et al. 3D-printed poly-caprolactone scaffolds modified with biomimetic extracellular matrices for tarsal plate tissue engineering[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2020, 8: 219. DOI: 10.3389/fbioe.2020.00219.

[58]Lee H, Park YH, Kang HJ, et al. Three-dimensional bioprinting of tarsal plates with adipose-derived mesenchymal stem cells: evaluation of meibomian gland reconstruction in a rat model[J]. Biomedicines, 2024, 12(11): 2567. DOI: 10.3390/biomedicines12112567.

[59]Bu J, Guo Y, Wu Y, et al. Models for meibomian gland dysfunction: *in vivo* and *in vitro*[J]. Ocul Surf, 2024, 32: 154-165. DOI: 10.1016/j.jtos.2024.03.003.

[60]黎颖莉, 刘祖国. 睑板腺功能障碍药物治疗研究进展[J]. 中华实验眼科杂志, 2023, 41(5): 493-498. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20211202-00668.
Li YL, Liu ZG. Advances in drug therapy of meibomian gland dysfunction[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2023, 41(5): 493-498. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20211202-00668.

[61]Luo S, Guo Y, Liu Z. Current pharmaceutical therapies for meibomian gland dysfunction: from basic research to clinical practice[J]. Clin Exp Ophthalmol, 2025, 53(8): 1039-1055. DOI: 10.1111/ceo.14577.

[62]Wu M, He HL, Wang C, et al. Maresin 1 ameliorates blue light overexposure-induced meibomian gland dysfunction via inhibition of NLRP3/Caspase-1/GSDMD-mediated pyroptosis[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2025, 66(13): 29. DOI: 10.1167/iovs.66.13.29.

[63]Liu R, Li J, Xu Y, et al. Melatonin attenuates lps-induced

中華醫學會雜誌社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究

proinflammatory cytokine response and lipogenesis in human meibomian gland epithelial cells via MAPK/NF-κB pathway[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2022, 63(5): 6. DOI: 10.1167/iovs.63.5.6.
[64]Guo Y, Luo S, Li W, et al. Ferroptosis in meibomian gland progenitor cells contributes to pathogenesis of meibomian gland dysfunction[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2026, 67(1): 9. DOI: 10.1167/iovs.67.1.9.
[65]Ko EK, Anderson A, D′souza C, et al. Disruption of H3K36 methylation provokes cellular plasticity to drive aberrant glandular formation and squamous carcinogenesis[J]. Dev Cell, 2024, 59(2): 187-198. DOI: 10.1016/j.devcel.2023.12.007.
[66]Wang W, Wang H, Liu X, et al. E2F2(E2F transcription factor 2) as a potential therapeutic target in meibomian gland carcinoma: evidence from functional and epigenetic studies[J]. BMC Cancer, 2025, 25(1): 880. DOI: 10.1186/s12885-025-13833-6.
[67]Kam WR, Sullivan DA. Neurotransmitter influence on human meibomian gland epithelial cells[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52(12): 8543-8548. DOI: 10.1167/iovs.11-8113.
[68]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.
[69]Thode AR, Latkany RA. Current and emerging therapeutic strategies for the treatment of meibomian gland dysfunction (MGD)[J]. Drugs, 2015, 75(11): 1177-1185. DOI: 10.1007/s40265-015-0432-8.
[70]Li YZ, Wang C, Peng X, et al. Caffeine′s protective role in dry eye disease and meibomian gland dysfunction: insights from clinical and experimental models[J]. Int Immunopharmacol, 2025, 146: 113863. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.113863.
[71]Cai Y, Zhang X, Yang C, et al. Melatonin alleviates high-fat-diet-induced dry eye by regulating macrophage polarization via IFT27 and lowering ERK/JNK phosphorylation[J]. iScience, 2024, 27(7): 110367. DOI: 10.1016/j.isci.2024.110367.
[72]Wang C, Li YZ, Guo H, et al. Melatonin alleviates age-related lacrimal gland dysfunction via SIRT-1/NLRP3 Pathway[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2025, 66(2): 51. DOI: 10.1167/iovs.66.2.51.
[73]Beyazyıldız E, Pınarlı FA, Beyazyıldız O, et al. Efficacy of topical mesenchymal stem cell therapy in the treatment of experimental dry eye syndrome model[J]. Stem Cells Int, 2014, 2014: 250230. DOI: 10.1155/2014/250230.
[74]Wang G, Li H, Long H, et al. Exosomes derived from mouse adipose-derived mesenchymal stem cells alleviate benzalkonium chloride-induced mouse dry eye model via inhibiting NLRP3 inflammasome[J]. Ophthalmic Res, 2022, 65(1): 40-51. DOI: 10.1159/000519458.
[75]Møller-Hansen M, Larsen AC, Toft PB, et al. Safety and feasibility of mesenchymal stem cell therapy in patients with aqueous deficient dry eye disease[J]. Ocul Surf, 2021, 19: 43-52. DOI: 10.1016/j.jtos.2020.11.013.
[76]Møller-Hansen M, Larsen AC, Wiencke AK, et al. Allogeneic mesenchymal stem cell therapy for dry eye disease in patients with Sjögren′s syndrome: a randomized clinical trial[J]. Ocul Surf, 2024, 31: 1-8. DOI: 10.1016/j.jtos.2023.11.007.
[77]Zhang D, Chen T, Liang Q, et al. A first-in-human, prospective pilot trial of umbilical cord-derived mesenchymal stem cell eye drops therapy for patients with refractory non-Sjögren′s and Sjögren′s syndrome dry eye disease[J]. Stem Cell Res Ther, 2025, 16(1): 202. DOI: 10.1186/s13287-025-04292-8.
[78]Chen KY, Chan HC, Chan CM. Efficacy and safety of stem cell therapy for dry eye disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Stem Cell Res Ther, 2026, 17(1): 224. DOI: 10.1186/s13287-026-04915-8.
[79]Habibi A, Khosravi A, Soleimani M, et al. Efficacy of topical mesenchymal stem cell exosome in Sjögren′s syndrome-related dry eye: a randomized clinical trial[J]. BMC Ophthalmol, 2025, 25(1): 299. DOI: 10.1186/s12886-025-04078-9.

（收稿日期：2026-03-09 修回日期：2026-09-06）

（本文编辑：施晓萌 骆世平）

·病例报告·

着色性干皮病相关双眼角结膜炎诊疗1例

高凌寒[1] 段文萱[1] 段艳丽[1] 刘洋[2]

[1]兰州大学第一临床医学院，兰州 730000；[2]兰州大学第一医院眼科，兰州 730000

通信作者：刘洋，Email：ldyy_liuyang@163.com

基金项目：国家自然科学基金（82260201）；兰州大学第一医院院内基金（Idyyyn2025-144）

Diagnosis and treatment of bilateral keratoconjunctivitis associated with xeroderma pigmentosum: a case report

Gao Linghan[1], Duan Wenxuan[1], Duan Yanli[1], Liu Yang[2]

[1]The First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China;

[2]Ophthalmology Department of Lanzhou University First Hospital, Lanzhou 730000, China

Corresponding author: Liu Yang, Email: ldyy_liuyang@163.com

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82260201);
The Intra-hospital Fund of the First Hospital of Lanzhou University (Idyyyn2025-144)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20260310-00112

患者男，52岁，因“双眼眼红、异物感半年”于2020年3月18日至兰州大学第一医院眼科门诊就诊。患者半年前无明显诱因出现双眼眼红、异物感及磨痛感，伴畏光、流泪，症状逐渐加重。曾于外院诊断为“双眼角膜炎”，予左氧氟沙星滴眼液、更昔洛韦眼用凝胶等治疗，症状未见明显缓解，且呈进行性加重。患者既往体健，否认眼部手术史、眼外伤史及其他系统性疾病史。患者父母为近亲婚配。患者及其姐姐面部及手部均存在类似但程度不同的皮肤改变（图1）。眼部检查：裸眼视力右眼0.3，左眼0.03；非接触眼压计测量眼压右眼18.7 mmHg（1 mmHg=0.133 kPa），左眼9.0 mmHg。全身皮肤检查见头面部、双手及上臂等日晒暴露部位毛细血管扩张明显，色素沉着与色素脱失区域交错分布，呈斑驳紫红色外观；皮肤粗糙、增厚，可见皱纹及

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