

引文格式:孔雪晴,沙咏怡,项敏泓.氧化应激及天然食物中的抗氧化剂在干眼中的作用研究进展[J].眼科新进展,2024,44(3):235-238. doi:10.13389/j.cnki.rao.2024.0046

【文献综述】

氧化应激及天然食物中的抗氧化剂在干眼中的作用研究进展[△]

孔雪晴 沙咏怡 项敏泓

作者简介:孔雪晴(ORCID:0000-0002-8681-3875),女,1996年10月出生,河南商丘人,上海中医药大学在读硕士研究生。研究方向:眼表泪液学、白内障、青光眼。E-mail:3334637483@qq.com

通信作者:项敏泓(ORCID:0000-0001-9096-0619),女,1977年12月出生,上海人,博士,主任医师,副教授,硕士研究生导师。研究方向:眼表泪液学、白内障、青光眼。E-mail:xiangminhong@sohu.com

收稿日期:2023-04-25
修回日期:2023-08-03
本文编辑:盛丽娜

基金项目:国家自然科学基金资助(编号:82074495);上海市普陀区中心医院匠才计划(编号:2022-RJC-06)

作者单位:200062 上海市,上海中医药大学附属普陀医院眼科

【摘要】干眼是以泪膜不稳定、眼部不适为特征的年龄相关性疾病,其发病与年龄、环境等多种因素密切相关。研究表明,氧化应激在干眼的发病过程中起关键作用。本文主要就氧化应激通过激活自噬、炎症和衰老等诱导干眼发生的机制以及天然食物中抗氧化剂对于改善眼表氧化应激状态、治疗干眼方面的应用进展进行综述。

【关键词】氧化应激;干眼;抗氧化剂;天然食物

【中图分类号】 R777.34

1 氧化应激致干眼的机制

氧化应激是指氧化剂与抗氧化剂之间作用失衡的一种状态,活性氧(ROS)在干眼的发生发展中起核心作用^[6],过量的ROS会破坏细胞蛋白、脂质和DNA,导致细胞致命的损伤,进而涉及多种病理过程。

1.1 氧化应激与自噬

自噬是指依赖于溶酶体的分解代谢过程,在维持真核生物的细胞内稳态和活力方面起重要作用^[7]。研究表明,ROS可以通过哺乳动物雷帕霉素靶蛋白依赖性途径诱导自噬^[8-9]。自噬对眼表健康具有双重作用,但随着年龄的增长,ROS过度产生会导致包括DNA和蛋白质在内的生物分子的结构损伤,并阻碍受损的细胞核和线粒体DNA的修复,导致自噬不足;ROS的中度变化可诱导自噬来恢复细胞稳态并消除氧化损伤,从而达到保护作用;而急性和持续的ROS产生会抑制溶酶体的功能,导致细胞中氧化大分子的积累,引起或加重干眼的发生^[10]。

自噬是一个复杂的过程,微管相关蛋白轻链3(LC3)及自噬相关蛋白beclin1、Atg和p62在此过程中起重要作用,其中LC3是自噬的主要标志物,而p62的蛋白表达量与自噬活性呈负相关^[11-12]。Yin等^[13]研究发现,应用过氧化氢诱导人角膜上皮细胞和大鼠角膜氧化损伤,LC3-I、LC3-II、beclin1和

干眼是一种受年龄、环境等多因素影响的疾病,其特征是泪膜持续性不稳定或缺损,可引起眼部不适或视力障碍,并伴有不同程度的眼表上皮缺损、炎症和神经感觉异常^[1]。流行病学研究表明,干眼在全球的患病率为5%~35%^[2],我国干眼发生率为21%~30%,干眼患者已占眼科门诊患者的30%以上^[3],且其发病率随着年龄的增长而增加^[4]。随着人口老龄化和预期寿命的延长,预计干眼将成为眼科就诊的主要原因之一^[5]。与此同时,氧化应激也受到年龄的影响,是导致年龄相关性干眼的一个重要病因。近年来,随着对健康的重视,关于氧化应激对干眼的影响,以及干眼治疗方面尤其是以食疗代替药物的研究日益增多。本文就氧化应激在干眼中的发病机制以及天然食物中的抗氧化剂在干眼治疗中的研究进展进行综述。

Atg12水平均显著下调,而p62水平上调,表明角膜上皮氧化损伤与自噬不足有关;同时,使用自噬激动剂雷帕霉素处理细胞后发现,ROS标志物3-硝基酪氨酸及催化产生ROS的NADPH氧化酶-4的水平均显著降低,LC3、beclin1和Atg12水平均增加,p62减少,进一步证明了氧化应激与自噬的关联。

1.2 氧化应激与炎症

在干眼的发病机制中,眼表炎症变化与氧化应激密切相关,二者具有协同作用。炎症介质可增加ROS的表达,而ROS增多又可导致炎症细胞因子、趋化因子和基质重塑因子的分泌增强,从而改变局部环境稳态,最终导致氧化应激的慢性恶性循环^[14-15]。

超氧化物歧化酶(SOD)是最有效的抗氧化系统之一,Cu、Zn-SOD敲除导致氧化应激状态,在一项对SOD1敲除小鼠进行的研究中观察到泪腺腺泡萎缩、纤维化,并被CD4⁺T细胞、单核细胞和中性粒细胞浸润^[16]。Wakamatsu等^[17]评估干燥综合征患者和正常受试者结膜脂质氧化应激标志物及炎症细胞的水平时发现,与正常受试者相比,干燥综合征患者结膜脂质过氧化物4-羟基壬烯酸(4-HNE)和乙酰赖氨酸表达升高,炎症细胞密度显著增高,表明ROS的产生与细胞膜脂质过氧化和眼表泪腺单元中的炎症细胞浸润有关。结膜松弛症(CCh)与干眼在临床表现及发病机制上有很多相似之处,Ma等^[18]发现,CCh

患者血清中白细胞介素-17 和白细胞介素-22 水平均显著高于正常对照组。Ward 等^[19]发现,与对照组相比,CCh 患者的结膜标本中乙酰赖氨酸和 8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG)染色明显,且白细胞介素-1 β 和肿瘤坏死因子与 8-OHdG 染色的细胞计数显著相关,表明干眼中氧化应激与炎症的相关性。

1.3 氧化应激与衰老

衰老是组织和器官功能随着时间的推移而出现的一系列退行性变化。衰老的自由基理论,后来被称为衰老的氧化应激理论认为,与年龄相关的功能丧失是由于 ROS 对大分子(如脂质、DNA 和蛋白质等)结构和功能的氧化损伤累积所致^[20-21]。8-OHdG 和 4-HNE 是氧化损伤常用的生物指标,在人类泪腺活检样本中发现,随着年龄增长,8-OHdG 和 4-HNE 表达水平升高,即氧化应激增加^[22]。

研究表明,老年患者睑板腺功能降低,泪膜稳定性下降且成分改变,多伴有氧化应激标志物增多^[23]。Kojima 等^[16]研究发现,缺乏 SOD1 的小鼠衰老速度较正常小鼠快;同时在其另一项研究中发现,SOD1 缺乏小鼠的结膜组织中脂质和 DNA 氧化损伤随着衰老而加重,说明氧化应激与衰老相互作用^[24]。Xiang 等^[25]通过 β -半乳糖苷酶染色和 qRT-PCR 测定发现,与正常对照组相比,CCh 患者的结膜组织存在更多衰老细胞,且衰老相关基因(p53 和 p21)及 p38MAPK 的表达更高,同时与正常成纤维细胞相比,CCh 成纤维细胞中 ROS 含量更高且 SOD 活性较低,而阻断 CCh 成纤维细胞中的 p38 信号转导可减少 ROS 的产生并提高 CCh 成纤维细胞的 SOD 活性。

2 天然食物中的抗氧化剂治疗干眼

既然氧化应激是导致干眼的重要机制之一,抗氧化应激可作为治疗干眼的有效方法。食疗自古就在许多疾病的治疗中占据一席之地,近年来关于天然膳食中抗氧化应激的研究逐渐兴起。天然食物中的海藻糖、 α -硫辛酸、槲皮素、虾青素、白藜芦醇及紫檀芪等化合物均具有很好的抗氧化作用,在改善眼表氧化应激状态、治疗干眼方面具有广阔的前景。

2.1 海藻糖

海藻糖是一种天然的二糖,人体内不能合成,但可从蘑菇类、海藻类、豆类、虾、面包、啤酒及酵母发酵食品中摄取。海藻糖具有保护细胞(尤其是细胞膜)免受氧化损伤和干燥损伤的作用,并促进伤口愈合。研究发现,海藻糖滴眼液可通过减少细胞凋亡并降低眼表的氧化、炎症和蛋白水解活性来缓解干眼^[26-27]。红细胞衍生核因子 2 样蛋白 2 是细胞抗氧化反应的主要转录调节因子,通过与线粒体的直接作用来保护线粒体免受氧化损伤^[28],海藻糖可增加 p62 蛋白的表达,激活红细胞衍生核因子 2 样蛋白 2,增强其下游抗氧化因子的表达,并减少 ROS 的含

量^[29]。当培养的人角膜上皮细胞受到干燥刺激 5 ~ 45 min 后,与其他干眼类滴眼液相比,含海藻糖的滴眼液在维持正常的细胞形态、细胞膜功能、细胞增殖活性以及预防干燥诱导的细胞死亡方面表现出高效率^[30]。Brar 等^[31]在一项临床试验中分别应用海藻糖-透明质酸滴眼液与 $1\text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 透明质酸治疗干眼,与透明质酸组相比,海藻糖组患者的泪膜破裂时间、泪河高度均有明显改善。

2.2 α -硫辛酸

α -硫辛酸是一种天然存在的抗氧化剂,其在西兰花、菠菜、番茄或肉类、心脏、肝脏等食物中均有分布,可作为线粒体酶活性的辅助因子^[32]。 α -硫辛酸通过下调角膜上皮细胞中基质金属蛋白酶-9 的表达并激活眼表的抗氧化状态来预防干眼^[33];其还可以螯合过渡金属离子,增加其他抗氧化剂的水平,如谷胱甘肽、维生素 E 和 C,从而清除 ROS 和其他自由基^[32]。研究表明,对于有干眼的糖尿病患者, $1\text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ α -硫辛酸与 $3\text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 羟丙基甲基纤维素联合治疗组的疗效优于单独使用 $3\text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 羟丙基甲基纤维素滴眼液,且联合治疗组可显著改善患者泪膜破裂时间、泪河形态以及眼表疾病指数,并促进角膜上皮缺损的愈合^[34]。

2.3 槲皮素

槲皮素是一种广泛存在于自然界的类黄酮化合物,与大多数类黄酮一样,具有抗氧化的功效,在人们的日常饮食中含量丰富,例如洋葱、西兰花、番茄、花椰菜、大葱、芦笋、蓝莓、葡萄、山楂、石榴以及茶叶^[35-36]。槲皮素具有清除氧自由基、螯合金属离子、抑制氧化低密度脂蛋白引起的氧化损伤及提高抗氧化酶活性的作用,从而起到抗氧化作用^[37]。研究证明,槲皮素在体外和体内各种组织中均有抗氧化、抗炎和抗纤维化活性,能够直接调节正常细胞代谢期间及在缺氧、损伤或线粒体功能障碍等病理条件下产生的 ROS 水平^[38]。在实验性干眼小鼠模型中发现, $5\text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 槲皮素滴眼液可使泪液量显著增加,并增加杯状细胞密度,使黏蛋白分泌增多,从而改善泪膜功能^[39]。

2.4 虾青素

虾青素是一种天然存在的类胡萝卜素,通常存在于藻类和水生动物如鲑鱼、虾等中^[40],具有抗氧化、抗炎及抗凋亡活性,虾青素主要通过清除细胞膜内层和外层的 ROS 来保护细胞免受氧化应激损伤^[41],并可调节自噬的信号通路^[42-43]。一项前瞻性随机双盲研究中,研究者比较分别口服虾青素营养素补充剂和安慰剂对干眼患者的影响,补充期持续 8 周,每 4 周随访一次,持续 16 周,结果显示,口服虾青素营养素补充剂可显著改善干眼患者的泪液产生和泪膜的稳定性,同时降低角膜荧光素染色评分和泪液中的 ROS 水平,从而显著改善患者的干眼症状和体征^[44]。虾青素能够有效防止 ROS 形成并对自

由基发挥高清除活性,有望阻止 ROS 相关干眼的发生和进展^[45]。

2.5 白藜芦醇及其衍生物紫檀芪

白藜芦醇及其衍生物紫檀芪是天然的多酚化合物,膳食来源主要包括红葡萄、蓝莓、桑椹、花生、红酒等,二者具有相似的药理学作用,大量研究表明其具有抗氧化、抗炎及抗衰老的作用,对心血管疾病、神经病变、糖尿病和癌症均有良好的预防作用^[46-50]。沉默信息调节因子 2 相关酶 1 (SIRT1) 是一种依赖于烟酰胺腺嘌呤二核苷酸辅酶的去乙酰化酶,是抗氧化应激的重要物质,白藜芦醇的抗氧化作用主要是通过上调 SIRT1 的表达来实现^[51]。Chen 等^[52]用苯扎氯氨诱导小鼠干眼模型,经白藜芦醇滴眼治疗后,小鼠泪腺中 SIRT1 表达上调,同时诱导抗氧化酶 SOD 和谷胱甘肽过氧化物酶的表达。Li 等^[53]用高渗培养基诱导人角膜上皮细胞 ROS 过度产生,经紫檀芪处理后,氧化损伤生物标志物 4-HNE、8-OHdG 及丙二醛的表达均显著降低。这意味着白藜芦醇及其衍生物紫檀芪可能成为治疗干眼的潜在用药。

3 结束语

氧化应激是干眼发病机制中的重要环节,并与自噬、炎症及衰老关系密切。抗氧化应激在干眼的治疗过程中必不可少,天然食物中含有的海藻糖、 α -硫辛酸、槲皮素、虾青素、白藜芦醇及紫檀芪等化合物均具有抗氧化作用,且天然食物的毒副作用小,可长期使用,其为干眼的有效防治提供新思路。

致谢:感谢导师项敏泓老师在选题、论文撰写及修改的每一环节都非常严谨地给予我指导和建议,感谢同门和朋友给予我无私的帮助、支持及鼓励。

参考文献

[1] TSUBOTA K, PFLUGFELDER S C, LIU Z G, BAUDOUIN C, KIM H M, MESSMER E M, *et al.* Defining dry eye from a clinical perspective[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(23): 9271.

[2] STAPLETON F, ALVES M, BUNYA V Y, JALBERT I, LEKHANONT K, MALET F, *et al.* TFOS DEWS II epidemiology report[J]. *Ocul Surf*, 2017, 15(3): 334-365.

[3] 刘祖国, 王华. 关注干眼慢性管理体系的建设[J]. *中华眼科杂志*, 2018, 54(2): 81-83.

[4] LIU Z G, WANG H. Focusing on the management of chronic dry eye disease[J]. *Chin J Ophthalmol*, 2018, 54(2): 81-83.

[5] ROUEN P A, WHITE M L. Dry eye disease[J]. *Home Healthc Now*, 2018, 36(2): 74-83.

[6] PFLUGFELDER S C. Prevalence, burden, and pharmacoeconomics of dry eye disease[J]. *Am J Manag Care*, 2008, 14(3 Suppl): S102-S106.

[7] SEEN S, TONG L. Dry eye disease and oxidative stress[J]. *Acta Ophthalmol*, 2018, 96(4): e412-e420.

[8] GALLUZZI L, BAEHRECKE E H, BALLABIO A, BOYA P, BRAVO-SAN PEDRO J M, CECCONI F, *et al.* Molecular definitions of autophagy and related processes[J]. *EMBO J*, 2017, 36(13): 1811-1836.

[9] YANG X, PAN X N, ZHAO X R, LUO J, XU M P, BAI D M, *et al.* Autophagy and age-related eye diseases[J]. *BioMed Res Int*, 2019, 2019: 5763658.

[10] ZHANG L, WANG H D, XU J G, ZHU J H, DING K. Inhibition of cathepsin S induces autophagy and apoptosis in human glioblastoma cell lines through ROS-mediated PI3K/AKT/

mTOR/p70S6K and JNK signaling pathways[J]. *Toxicol Lett*, 2014, 228(3): 248-259.

[11] VAN ERP A C, HOEKSMAS D, REBOLLEDO R A, OTTENS P J, JOCHMANS I, MONBALIU D, *et al.* The crosstalk between ROS and autophagy in the field of transplantation medicine[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 7120962.

[12] LI X H, HE S K, MA B Y. Autophagy and autophagy-related proteins in cancer[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 12.

[13] PEÑA-MARTINEZ C, RICKMAN A D, HECKMANN B L. Beyond autophagy: LC3-associated phagocytosis and endocytosis[J]. *Sci Adv*, 2022, 8(43): eabn1702.

[14] YIN Y Y, ZONG R R, BAO X R, ZHENG X L, CUI H X, LIU Z G, *et al.* Oxidative stress suppresses cellular autophagy in corneal epithelium[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(8): 3286-3293.

[15] AHMAD A, AHASAN H. Biomarkers of inflammation and oxidative stress in ophthalmic disorders[J]. *J Immunoassay Immunochem*, 2020, 41(3): 257-271.

[16] DAMMAK A, PASTRANA C, MARTIN-GIL A, CARPENATORTES C, PERAL CERDA A, SIMOVART M, *et al.* Oxidative stress in the anterior ocular diseases: diagnostic and treatment[J]. *Biomedicine*, 2023, 11(2): 292.

[17] KOJIMA T, WAKAMATSU T H, DOGRU M, OGAWA Y, IGARASHI A, IBRAHIM O M, *et al.* Age-related dysfunction of the lacrimal gland and oxidative stress: evidence from the Cu, Zn-superoxide dismutase-1 (Sod1) knockout mice[J]. *Am J Pathol*, 2012, 180(5): 1879-1896.

[18] WAKAMATSU T H, DOGRU M, MATSUMOTO Y, KOJIMA T, KAIDO M, IBRAHIM O M, *et al.* Evaluation of lipid oxidative stress status in Sjögren syndrome patients[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(1): 201-210.

[19] MA K, LIU J, SHA Y, ZHANG W, NI Z, KONG X, *et al.* Qi Jing Mingmu Decoction inhibits the p38 signaling pathway in conjunctivochalasis fibroblasts by down-regulation of Th17 cell differentiation [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 301: 115812.

[20] WARD S K, WAKAMATSU T H, DOGRU M, IBRAHIM O M, KAIDO M, OGAWA Y, *et al.* The role of oxidative stress and inflammation in conjunctivochalasis[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(4): 1994-2002.

[21] COHEN A A. Complex systems dynamics in aging: new evidence, continuing questions [J]. *Biogerontology*, 2016, 17(1): 205-220.

[22] DE PAIVA C S. Effects of aging in dry eye[J]. *Int Ophthalmol Clin*, 2017, 57(2): 47-64.

[23] DOGRU M, KOJIMA T, SIMSEK C, TSUBOTA K. Potential role of oxidative stress in ocular surface inflammation and dry eye disease [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(14): DES163-DES168.

[24] BARABINO S. Is dry eye disease the same in young and old patients? A narrative review of the literature[J]. *BMC Ophthalmol*, 2022, 22: 85.

[25] KOJIMA T, DOGRU M, IBRAHIM O M, WAKAMATSU T H, ITO M, IGARASHI A, *et al.* Effects of oxidative stress on the conjunctiva in Cu, Zn-superoxide dismutase-1 (Sod1)-knockout mice [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(13): 8382-8391.

[26] XIANG M H, MO L J, ZHAN Y P, WEN H, ZHOU H M, MIAO W H. P38-mediated cellular senescence in conjunctivochalasis fibroblasts[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019, 60(14): 4643-4651.

[27] CEJKA C, KUBINOVA S, CEJKOVA J. Trehalose in ophthalmology[J]. *Histol Histopathol*, 2019, 34(6): 611-618.

[28] LAIHA J, KAARNIRANTA K. Trehalose for ocular surface health[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(5): 809.

[29] STROM J, XU B, TIAN X, CHEN Q M. Nrf2 protects mitochondrial decay by oxidative stress[J]. *FASEB J*, 2016, 30(1): 66-80.

[30] MIZUNOE Y, KOBAYASHI M, SUDO Y, WATANABE S, YASUKAWA H, NATORI D, *et al.* Trehalose protects against oxidative stress by regulating the Keap1-Nrf2 and autophagy pathways[J]. *Redox Biol*, 2018, 15: 115-124.

[31] HILL-BATOR A, MISIUK-HOJŁO M, MARYCZ K, GRZESIAK J. Trehalose-based eye drops preserve viability and functionality of cultured human corneal epithelial cells during desiccation[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 292139.

- [31] BRAR S, VANGA H R, GANESH S. Comparison of efficacy of trehalose-based eye drops versus topical 0.1% Hyaluronic Acid for management of clinically significant dry eye using non-invasive investigational modalities[J]. *Int Ophthalmol*, 2021, 41(10):3349-3359.
- [32] SALEHI B, BERKAY YILMAZ Y, ANTIKA G, BOYUNEGMEZ TUMER T, FAWZI MAHOMOODALLY M, LOBINE D, et al. Insights on the use of α -lipoic acid for therapeutic purposes[J]. *Biomolecules*, 2019, 9(8):356.
- [33] AJITH T A. Alpha-lipoic acid; a possible pharmacological agent for treating dry eye disease and retinopathy in diabetes[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2020, 47(12):1883-1890.
- [34] ROSZKOWSKA A M, SPINELLA R, OLIVERIO G W, POSTORINO E I, SIGNORINO G A, RUSCIANO D, et al. Effects of the topical use of the natural antioxidant alpha-lipoic acid on the ocular surface of diabetic patients with dry eye symptoms[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2022, 27(7):202.
- [35] CHAGAS M D S S, BEHRENS M D, MORAGAS-TELLIS C J, PENEDO G X M, SILVA A R, GONÇALVES-DE-ALBUQUERQUE C F. Flavonols and flavones as potential anti-inflammatory, antioxidant, and antibacterial compounds[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022:9966750.
- [36] RAUF A, IMRAN M, KHAN I A, UR-REHMAN M, GILANI S A, MEHMOOD Z, et al. Anticancer potential of quercetin: a comprehensive review[J]. *Phytother Res*, 2018, 32(11):2109-2130.
- [37] 王亚茹, 袁满, 张丽, 张樱樱, 廖鹏, 姚站馨. 槲皮素抗氧化作用及相关机制研究进展[J]. *营养学报*, 2022, 44(2):204-208.
- [38] WANG Y R, YUAN M, ZHANG L, ZHANG Y Y, LIAO P, YAO Z X. Research progress on antioxidant actions and related mechanisms of quercetin[J]. *Acta Nutr Sin*, 2022, 44(2):204-208.
- [39] MCKAY T B, KARAMICHOS D. Quercetin and the ocular surface; what we know and where we are going[J]. *Exp Biol Med*, 2017, 242(6):565-572.
- [40] OH H N, KIM C E, LEE J H, YANG J W. Effects of quercetin in a mouse model of experimental dry eye[J]. *Cornea*, 2015, 34(9):1130-1136.
- [41] KIM S H, KIM H. Inhibitory effect of astaxanthin on oxidative stress-induced mitochondrial dysfunction-a mini-review[J]. *Nutrients*, 2018, 10(9):1137.
- [42] FAKHRI S, ABBASZADEH F, DARGAHI L, JORJANI M. Astaxanthin; a mechanistic review on its biological activities and health benefits[J]. *Pharmacol Res*, 2018, 136:1-20.
- [43] CAI X, HUA S, DENG J, DU Z, ZHANG D, LIU Z, et al. Astaxanthin activated the Nrf2/HO-1 pathway to enhance autophagy and inhibit ferroptosis, ameliorating acetaminophen-induced liver injury[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, 14(38):42887-42903.
- [44] KIM S H, KIM H. Astaxanthin modulation of signaling pathways that regulate autophagy[J]. *Mar Drugs*, 2019, 17(10):546.
- [45] HUANG J Y, YEH P T, HOU Y C. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral antioxidant supplement therapy in patients with dry eye syndrome[J]. *Clin Ophthalmol*, 2016, 10:813-820.
- [46] GIANNACCARE G, PELLEGRINI M, SENNI C, BERNABEI F, SCORCIA V, CICERO A F G. Clinical applications of astaxanthin in the treatment of ocular diseases; emerging insights[J]. *Mar Drugs*, 2020, 18(5):239.
- [47] TSAI H Y, HO C T, CHEN Y K. Biological actions and molecular effects of resveratrol, pterostilbene, and 3'-hydroxypterostilbene[J]. *J Food Drug Anal*, 2017, 25(1):134-147.
- [48] LANGE K W, LI S. Resveratrol, pterostilbene, and dementia[J]. *BioFactors*, 2018, 44(1):83-90.
- [49] 黄梨, 龙佑梅, 夏良斌. 紫檀芪在恶性肿瘤中的抗癌机制研究进展[J]. *实用医学杂志*, 2019, 35(20):3253-3257.
- [50] HUANG L, LONG Y M, XIA L B. Research progress on anticancer mechanism of pterostilbene in malignant tumors[J]. *J Pract Med*, 2019, 35(20):3253-3257.
- [51] 郭野, 陈美霓, 李家萱. 白藜芦醇的临床应用研究进展[J]. *新乡医学院学报*, 2023, 40(3):290-294.
- [52] GUO Y, CHEN M N, LI J X. Research progress in clinical application of resveratrol[J]. *J Xinxiang Med Univ*, 2023, 40(3):290-294.
- [53] ARINNO A, APALJAI N, CHATTIPAKORN S C, CHATTIPAKORN N. The roles of resveratrol on cardiac mitochondrial function in cardiac diseases[J]. *Eur J Nutr*, 2021, 60(1):29-44.
- [54] CHEN C, ZHOU M, GE Y C, WANG X B. SIRT1 and aging related signaling pathways[J]. *Mech Ageing Dev*, 2020, 187:111215.
- [55] CHEN J X, ZHANG W J, ZHENG Y X, XU Y Z. Ameliorative potential of resveratrol in dry eye disease by restoring mitochondrial function[J]. *Evid Based Complementary Altern Med*, 2022, 2022:1-10.
- [56] LI J, DENG R Z, HUA X, ZHANG L L, LU F, TERRY G, et al. Blueberry component pterostilbene protects corneal epithelial cells from inflammation via anti-oxidative pathway[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:19408.

Research progress on oxidative stress and effects of antioxidants from natural foods on dry eyes

KONG Xueqing, SHA Yongyi, XIANG Minhong

Department of Ophthalmology, Putuo Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062, China

Corresponding author: XIANG Minhong, E-mail: xiangminhong@sohu.com

[Abstract] Dry eye is an age-related disease characterized by tear film instability and ocular discomfort. Its onset is closely related to various factors such as age and environment. Studies have shown that oxidative stress plays a key role in the pathogenesis of dry eyes. This review mainly describes the mechanism of oxidative stress by activating autophagy, inflammation and aging to induce dry eyes, and the application progress of the antioxidants from natural foods in relieving the oxidative stress state of the ocular surface and treating dry eyes.

[Key words] oxidative stress; dry eye; antioxidant; natural foods