

基于网络药理学分析滋阴润目颗粒治疗干眼症的作用研究

陈香凝¹, 郁家铖², 胡露文¹, 王雨微^{1*}

¹青岛大学附属医院眼科研究院, 山东 青岛

²青岛市公共卫生临床中心, 山东 青岛

收稿日期: 2026年3月1日; 录用日期: 2026年3月24日; 发布日期: 2026年4月2日

摘要

目的: 应用网络药理学和分子对接方法深入研究滋阴润目颗粒治疗干眼症(Dry Eye Disease, DED)的作用机制。方法: 1) 利用TCMSP、Batman数据库收集滋阴润目颗粒的活性成分及相关靶点, 通过Cytoscape 3.10.4软件进行可视化, 利用GeneCards数据库获取并下载DED的高相关性靶点, 借助venny 2.1在线平台绘制韦恩图得到交集靶点。2) 利用STRING数据库构建蛋白相互作用(PPI)网络, 并用Cytoscape进行拓扑分析。利用R语言进行GO (Gene Ontology)功能和KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes)通路富集分析并绘图。3) 使用AutoDockVina进行分子对接。结果: 1) 共获得滋阴润目颗粒活性成分273个, 对应靶点2066个, DED高相关性靶点1000个, 得到337个交集靶点; 2) PPI分析的结果显示AKT1、TP53为滋阴润目颗粒治疗DED的核心靶点, 圆柚酮和2,4,7-三羟基-9,10-二氢菲为关键活性成分。GO与KEGG分析共得到3975条GO条目, 203条KEGG通路。3) 分子对接结果表明2种核心活性成分与TP53和AKT1均有较好结合活性。结论: 滋阴润目颗粒可能通过圆柚酮和2,4,7-三羟基-9,10-二氢菲等核心活性成分作用于TP53、AKT1等核心靶点治疗DED, 为滋阴润目颗粒治疗DED的机制提供理论基础。

关键词

滋阴润目颗粒, 干眼症, 网络药理学, 分子对接

Study on the Mechanism of Ziyin Runmu Keli in Treating Dry Eye Disease Based on Network Pharmacology

Xiangning Chen¹, Jiacheng Yu², Luwen Hu¹, Yuwei Wang^{1*}

¹Department of Ophthalmology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

*通讯作者。

文章引用: 陈香凝, 郁家铖, 胡露文, 王雨微. 基于网络药理学分析滋阴润目颗粒治疗干眼症的作用研究[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 1100-1109. DOI: 10.12677/acm.2026.1641343

²Qingdao Public Health Clinical Center, Qingdao Shandong

Received: March 1, 2026; accepted: March 24, 2026; published: April 2, 2026

Abstract

Objective: To elucidate the underlying mechanism of Ziyin Runmu Keli in treating Dry Eye Disease (DED) using network pharmacology combined with molecular docking. **Methods:** 1) The active ingredients and related targets of Ziyin Runmu Keli were collected using the TCMSP and Batman databases, and visualized with Cytoscape 3.10.4 software. Highly relevant targets of dry eye disease (DED) were obtained and downloaded from the GeneCards database, and the intersection targets were identified by drawing a Venn diagram using the online platform Venny 2.1. 2) The protein-protein interaction (PPI) network was constructed via the STRING database, followed by topological analysis using Cytoscape. Gene Ontology (GO) function and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analyses were performed with R language, and the results were plotted. 3) Molecular docking was conducted using AutoDock Vina. **Results:** 1) A total of 273 active ingredients of Ziyin Runmu Granule were identified, corresponding to 2066 targets. Meanwhile, 1000 highly relevant targets of DED were obtained, and 337 intersection targets were finally determined. 2) PPI analysis revealed that AKT1 and TP53 were the core targets of Ziyin Runmu Granule in the treatment of DED, while nootkatone and 2,4,7-trihydroxy-9,10-dihydrophenanthrene were the key active ingredients. Additionally, 3975 GO terms and 203 KEGG pathways were enriched from GO and KEGG analyses. 3) Molecular docking results demonstrated that the two core active ingredients exhibited good binding activity with both TP53 and AKT1. **Conclusion:** Ziyin Runmu Keli may ameliorate DED through key active ingredients, such as nootkatone and 2,4,7-trihydroxy-9,10-dihydrophenanthrene, directly acting on core targets like *TP53* and *AKT1*. This study provides a pharmacological and theoretical basis for the clinical application of Ziyin Runmu Keli in DED treatment.

Keywords

Ziyin Runmu Keli, Dry Eye Disease, Network Pharmacology, Molecular Docking

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

干眼(Dry Eye Disease, DED)是一类多因素诱发的眼表疾病,表现为泪液的质、量及流体动力学异常,从而导致泪膜不稳定或眼表微环境失衡,可伴有泪液渗透压升高以及眼表炎性反应、组织损伤及神经异常,临床出现眼部干涩、烧灼感、畏光、异物感、疼痛及视觉功能障碍等多种症状[1]。据流行病学调查显示,亚洲人群的 DED 患病率高达 20%~33% [2], 老龄化、女性、视频终端长期使用、恶劣环境、某些疾病以及眼部手术等都为其危险因素[3]。目前临床上常用于治疗干眼的药物包括人工泪液(如玻璃酸钠)、局部糖皮质激素(如氟米龙)及免疫抑制剂(如环孢素 A)。然而,长期使用激素易引发眼压升高及白内障,而环孢素 A 等药物则常伴有明显的眼部烧灼感、刺痛等主观不良反应[4]。在此背景下,中医药以其“多成分、多靶点、整体调节”的优势,在改善 DED 症状、修复眼表微环境方面展现出独特的临床潜力。

滋阴润目颗粒是江苏省中西医结合医院眼科的临床优效方,其组方包括生地黄、熟地黄、玉竹、麦

冬、玄参、枸杞子、决明子、石斛、野菊花及甘草等中药药材，临床疗效显著，现有研究表明，使用该药物治疗后可以提高患者泪膜稳定性，增加泪液分泌，改善视觉相关生存质量[5]-[7]。有研究证明，滋阴润目颗粒可以降低 TLR4、MyD88、NF-KB 的水平[8]，但其具体机制不明。为了更加深入了解滋阴润目颗粒治疗 DED 的作用机制，通过网络药理学，我们成功构建了“化合物-蛋白质/基因-疾病”网络，进一步探讨了滋阴润目颗粒在治疗 DED 病方面的分子机制与疗效，为临床治疗提供了新的研究方向。

2. 材料与方法

2.1. 滋阴润目颗粒的活性成分及靶点

在 TCMSP 数据库(<https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>)和 BATMAN-TEM 数据库(<http://bionet.ncpsb.org/batman-tcm/>)在线平台中对滋阴润目颗粒的活性成分及其对应的相关靶点进行了检索，检索的中药成分包括生地黄、熟地黄、玉竹、麦冬、玄参、枸杞子、决明子、石斛、野菊花、甘草。

2.2. Dry Eye Disease 相关靶点预测

以“Dry Eye Disease”为检索条件，在人类基因数据库(the human gene database, GeneCards)获取 DED 基因，利用相关性评分对疾病相关基因进行排序并筛选，收集 DED 相关疾病靶点。

2.3. 获取交集靶点并绘制韦恩图

将检索获得的药物活性成分的相关靶点与 DED 疾病靶点进行交叉对比，使用 venny 2.1 平台构建成靶点与重点疾病靶点的韦恩图，图中交汇部分即为交集靶点，其包含了滋阴润目颗粒活性成分中可能与 DED 相关的核心基因靶点。

2.4. 药物-活性成分-作用靶点-疾病网络图

利用 Cytoscape 3.10.4 构建滋阴润目颗粒-活性成分-作用靶点-DED 网络图，图中的节点(Node)分别代表滋阴润目颗粒的活性成分、DED 及二者的交集靶点，各节点之间则由边(Edge)来绘制其关联性。

2.5. 蛋白质相互作用(Protein Interaction Network, PPI)网络构建

将滋阴润目颗粒活性成分靶点与 DED 靶点交集获得的核心靶点导入 STRING 在线数据库，设置物种为“Homo sapiens (人)”，构建蛋白质相互作用网络，分析靶点之间的相互作用。剔除独立节点后，利用 Cytoscape 3.10.4 绘图，并利用拓扑分析探索关键靶蛋白。

2.6. GO 和 KEGG 富集分析

利用 R 语言 BiocManager 包对滋阴润目颗粒治疗 DED 的关键靶点进行 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析，对其分子功能、细胞化合物和生物过程以及通路的富集情况进行分布检验，以 $P < 0.05$ 为基准对结果进行可视化分析。

2.7. 分子对接

利用 PubChem 数据库获得活性成分的化合物晶体结构，并通过 PDB 数据库获取核心靶点蛋白 3D 结构，使用 AutoDock 软件进行去水加氢处理，使用 DoGSiteScorer 预测蛋白活性口袋位置及大小并进行分子对接，从而明确滋阴润目颗粒中有效成分与核心靶点间的相互作用力及分子结合能，最后使用 PyMol 软件进行可视化。

3. 结果

3.1. 滋阴润目颗粒的活性成分和成分-靶点网络

以“口服生物利用度(OB)≥30%，类药性(DL)≥0.18”为筛选条件，借助 TCMSP 数据库筛选出滋阴润目颗粒的活性成分，分别得到熟地黄 2 种、玉竹 8 种、玄参 9 种、枸杞子 45 种、决明子 14 种、野菊花 12 种及甘草 92 种活性成分。麦冬、生地黄及石斛活性成分的检索则依靠 BATMAN-TEM 数据库进行，设定 Score > 0.84 (LR = 80.88)，P < 0.05 后筛出 43 种麦冬相关活性成分，27 种生地黄相关活性成分，45 种石斛相关活性成分。归纳所有活性成分后去除重复部分，获得 273 种滋阴润目颗粒的有效成分。在 TCMSP、BATMAN-TEM 数据库检索上述有效成分的靶点，并剔除内源性神经递质、常见初级代谢糖类、脂肪酸及无机金属离子等缺乏中药特异性的泛靶点干扰物，共得到 2066 个活性成分靶点。

3.2. 药物-疾病靶点韦恩图

限定相关性评分大于 10 后，在 GeneCards 获取 3821 个关于“Dry Eye Disease”的疾病靶点，为增强分析结果的准确性，我们取相关性评分前 1000 的疾病靶点，将其与滋阴润目颗粒药物靶点绘制韦恩图后交集出 337 个药物-疾病靶点(图 1)。

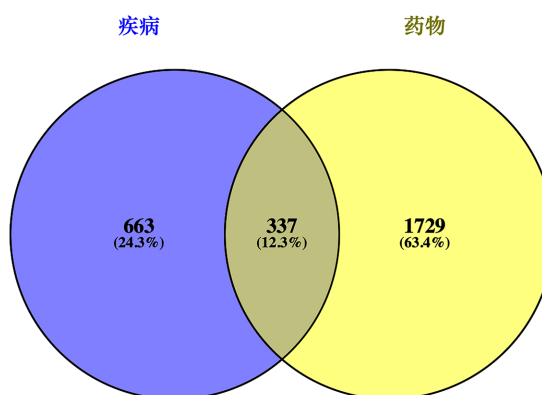


Figure 1. Venn diagram of intersection targets between Ziyin Runmu Keli and DED
图 1. 滋阴润目颗粒与 DED 的交集靶点图

3.3. “滋阴润目颗粒-交集靶点-DED”网络图

利用 Cytoscape 3.10.4 软件构建“滋阴润目颗粒-交集靶点-DED”网络图(图 2)，该网络包含 428 个节点，1904 条边。通过 Cytoscape 软件进行拓扑分析，结合拓扑分析结果与植物化学特异性，我们选择度值排名前十中具有高度生物活性的圆柚酮(Nootkatone)和 2,4,7-三羟基-9,10-二氢菲(2,4,7-Trihydroxy-9,10-Dihydrophenanthrene)作为进一步研究对象。

3.4. PPI 网络构建与靶基因筛选

在 STRING 中将滋阴润目颗粒与 DED 靶点的交集蛋白构建 PPI 网络，如图 3 展示，将互作数据下载后导入 Cytoscape 3.10.4 进行可视化处理及分析(见图 4)。以取 degree 前 25 的关键靶点，再次进行拓扑分析，此 25 个靶点作为“节点”，彼此间的“边”越多，及蛋白间的关联作用越强，度值越高。由此得到前 6 名的度值排名包括有：ACTB、AKT1、TP53、ALB、TNF 及 INS。其中 ACTB 编码 β -肌动蛋白(构成细胞骨架)，ALB 为血清白蛋白，均不具有疾病特异性，因此选择 AKT1 和 TP53 作为后续分析的重要靶点。

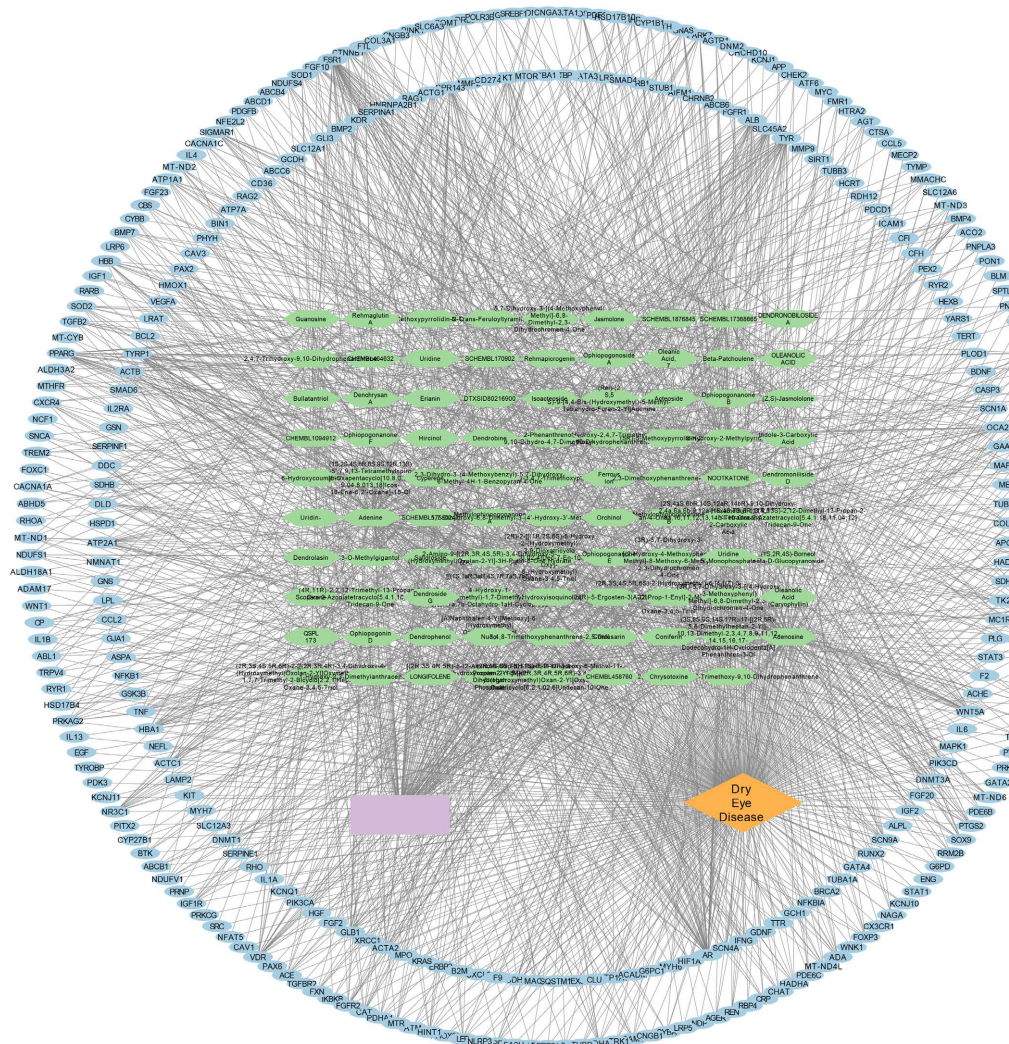


Figure 2. Ziyin Runmu Keli-intersection targets-DED
图 2. 滋阴润目颗粒 - 交集靶点-DED

3.5. GO 富集分析结果

为深入探究滋阴润目颗粒治疗干眼的多维药理机制，本研究对筛选出的 337 个核心交集靶点进行了 GO 富集分析，限定 $-\log_{10}(P)$ 值为 Enrichment score，绘制排名前 10 的柱状图(见图 5)。GO 富集分析共获得 3975 个具有显著统计学意义($P < 0.05$)的基因本体条目。其中，生物学过程(BP)包含 3544 个条目，主要集中在对缺氧水平的反应、腺体发育以及神经元凋亡过程等；细胞组分(CC)包含 164 个条目，主要涉及氧化还原酶复合物、膜筏/膜微结构域等；分子功能(MF)包含 267 个条目，主要涵盖主动跨膜转运蛋白活性及生长因子活性等。这表明该中药复方可能通过促进眼表腺体组织修复、抑制角膜神经细胞凋亡并改善局部缺氧状态来发挥药效。

3.6. KEGG 通路分析结果

在进行 KEGG 通路分析时，KEGG 信号通路富集分析共筛选得到 203 条显著相关通路($P < 0.05$)。排除广谱的人类疾病标签后，核心靶点主要高度富集于 HIF-1 信号通路、AGE-RAGE 信号通路以及活性氧介导的损伤途径。并按照 Count 值及 P 值进行排序，将前 20 条通路进行柱状图展示(图 6)。

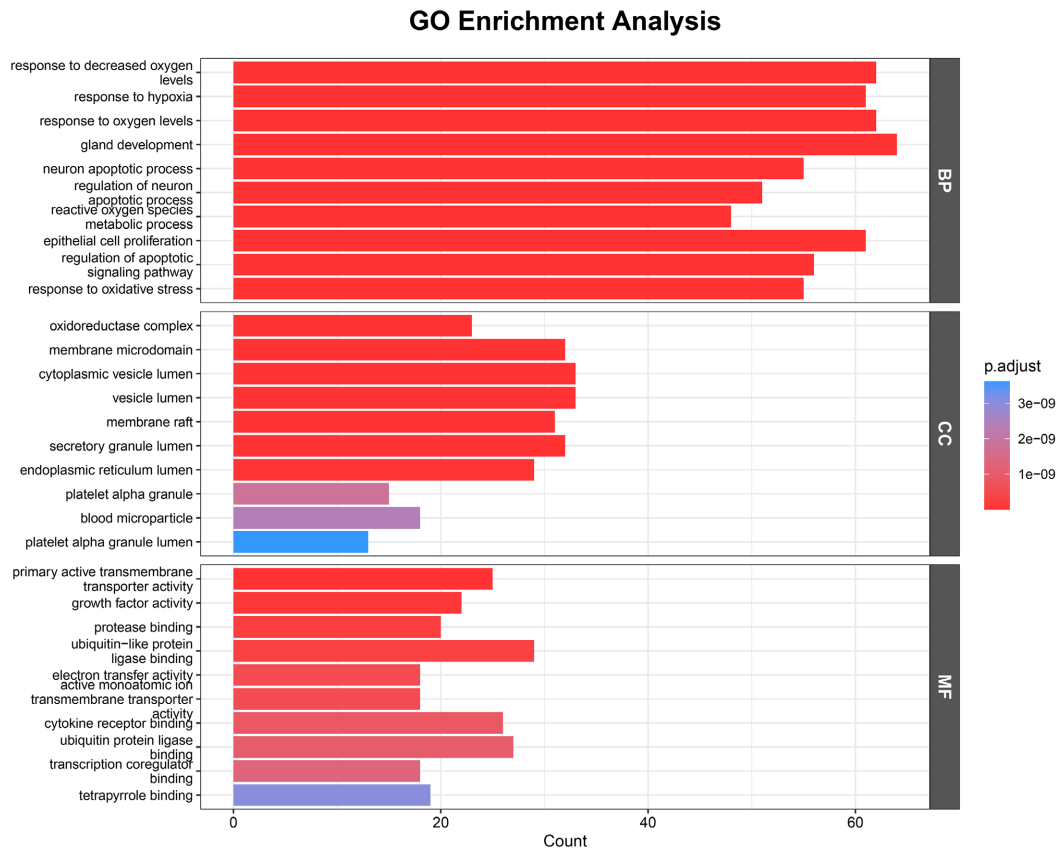


Figure 5. GO enrichment analysis
图 5. GO 富集分析

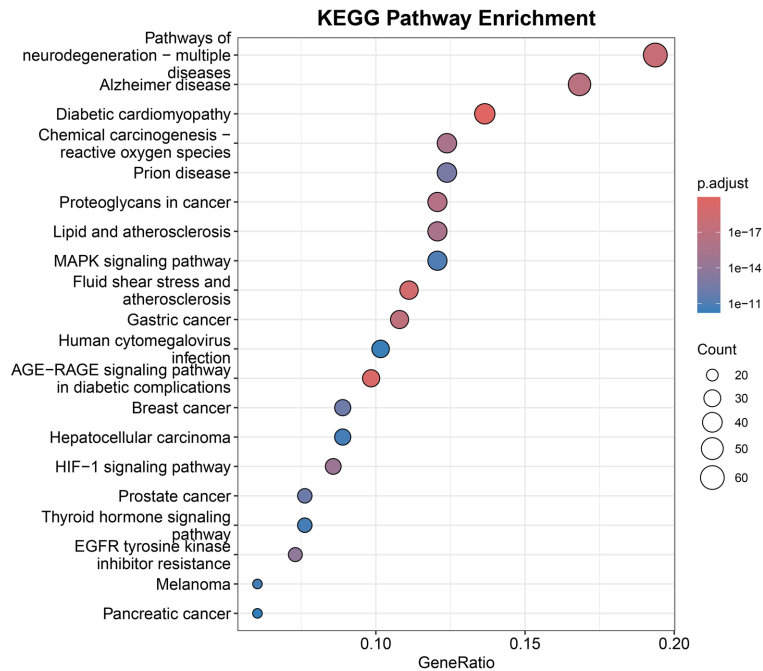


Figure 6. KEGG pathway analysis
图 6. KEGG 通路分析

3.7. 分子对接结果分析

我们选取滋阴润目颗粒中 2 种共同生物活性成分，分别是圆柚酮(Nootkatone)与 2,4,7-三羟基-9,10-二氢菲(2,4,7-Trihydroxy-9,10-Dihydrophenanthrene), 将其二者分别与 PPI 蛋白互作中最重要的核心靶点 TP53 和 AKT1 进行分子对接。可以见到预测结合能均低于 -5.0 kcal/mol (表 1), 通过 PyMoL 软件可视化其对接关系, 观察到两种核心成分能够进入靶蛋白的活性口袋区域并与关键氨基酸残基形成相互作用(图 7)。

Table 1. Molecular docking results

表 1. 分子对接结果

配体	受体	Compound CID	PDB ID	结合能/(kcal/mol)
2,4,7-三羟基-9,10-二氢菲	AKT1	21,678,577	3QKK	-7.292
	TP53	21,678,577	3Q03	-7.897
圆柚酮	AKT1	1,268,142	3QKK	-6.367
	TP53	1,268,142	3Q03	-6.961

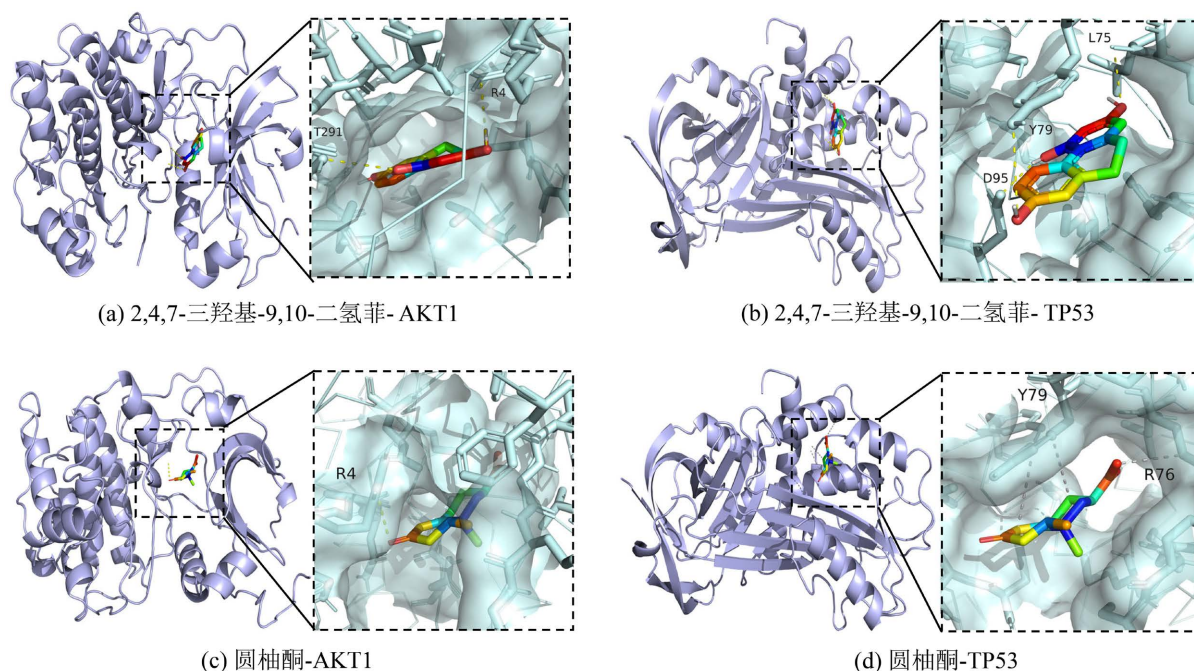


Figure 7. Analysis of molecular docking results

图 7. 分子对接结果分析

4. 讨论

DED 是一种多因素眼表疾病, 泪液分泌减少或蒸发过强等因素可导致泪液高渗, 进而损伤眼表上皮细胞, 并通过激活 MAPK 和 NF- κ B 信号通路诱发炎症级联反应, 释放 IL-1 β 、TNF- α 、MMP-9 等炎症介质, 进而造成腺体破坏及上皮屏障破坏。这些改变导致眼表湿润性下降、泪膜稳定性降低并发生早破, 使局部蒸发加剧、渗透压进一步升高, 形成“高渗-炎症-泪膜不稳定-更高渗”的恶性循环, 患者常伴随难以忍受的眼干、异物感、烧灼痛及视力波动, 严重影响患者的生活质量[9]。中医理论认为干眼的发病与“肺阴不足、阴虚燥热”有关, 滋阴润目颗粒已被证实可改善“肺阴不足”型干眼的泪液分泌及

泪膜稳定性[10],以“滋阴润燥,清热凉血”为核心,结合“调和免疫,修复腺体”的立体治疗策略,对于眼症发挥多靶点治疗作用。

本研究的活性成分筛选结果显示,圆柚酮(Nootkatone)与2,4,7-三羟基-9,10-二氢菲(2,4,7-Trihydroxy-9,10-Dihydrophenanthrene)(Phenanthrene derivative)是该复方干预DED的核心次级代谢产物。圆柚酮是一种具有强烈生物活性的天然倍半萜,既往研究证实其能通过抑制NF- κ B/MAPK等通路,激活PI3K/AKT、Nrf2/HO-1通路,强效下调IL-6、TNF- α 等核心促炎因子的表达,并在多器官模型中展现出卓越的抗炎、抗氧化应激作用[11]-[13]。此外,本研究锁定的一种纯度极高的核心成分为2,4,7-三羟基-9,10-二氢菲。石斛是菲类及联苳类化合物的天然丰富来源,其生物活性高、利用度好,已被证实具有抗肿瘤、抗炎、降血压等多种药理效果,且2,4,7-三羟基-9,10-二氢菲被证明具有与维生素C相当的抗氧化活性[14][15]。有研究证明,石斛滴眼液能够有效增加泪液分泌并抑制局部炎症反应[16][17]。这一结果在分子层面完美印证了“滋阴润目颗粒”通过特色植物化学成分“滋水涵木、润燥生津”的传统中医理论。

在PPI网络中,AKT1、TP53展现出极高的中枢拓扑属性,提示其为复方发挥药效的关键靶点。干眼眼表的持续高渗及炎症刺激会诱导角膜上皮细胞中TP53(p53)的过表达,驱动眼表细胞的异常凋亡[18][19]。而AKT1作为PI3K/Akt信号通路的核心激酶,其适度激活对维持角膜上皮细胞存活、促进神经末梢修复及抵抗泪腺萎缩具有至关重要的保护作用[20]。

GO功能富集与KEGG通路分析进一步勾勒出了滋阴润目颗粒多维度的干预网络。GO结果显示,核心靶点高度富集于“对缺氧/氧水平降低的反应”、“神经元凋亡过程”以及“腺体发育”等生物学过程。这与DED的病理特征高度吻合:DED状态下的眼表微循环障碍与泪液缺损会导致局部组织缺氧,引发神经营养不良及泪腺、睑板腺功能的不可逆受损。KEGG结果表明,该复方的作用机制显著富集于HIF-1信号通路及AGE-RAGE等与氧化还原和炎症密切相关的通路中。大量研究证实,AGE-RAGE通路的过度激活会引发强烈的氧化应激和炎症风暴[21];而HIF-1信号通路是调控眼表免疫状态与角膜上皮凋亡的重要靶点[22][23]。因此,滋阴润目颗粒有可能是通过调节HIF-1与AGE-RAGE信号轴,改善局部缺氧与氧化应激,从而保护眼表神经细胞并促进腺体功能的恢复。

综上所述,本研究基于网络药理学与分子对接技术,为滋阴润目颗粒治疗干眼症提供了现代分子生物学阐释,并为中药复方靶向干预干眼症的药物研发提供了新思路。需要强调的是,本研究仅从理论水平上探讨滋阴润目颗粒的作用机制,其真实的生物学效应(如靶点激活或抑制)以及下游通路的调控尚不明确,未来仍需进一步的体内外实验对上述核心靶点与通路进行生物学验证。

参考文献

- [1] 中华医学会眼科学分会角膜病学组,谢立信.干眼临床诊疗专家共识(2013年)[J].中华眼科杂志,2013,49(1):73-75.
- [2] Stapleton, F., Alves, M., Bunya, V.Y., Jalbert, I., Lekhanont, K., Malet, F., et al. (2017) TFOS DEWS II Epidemiology Report. *The Ocular Surface*, **15**, 334-365. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.003>
- [3] 韦振宇,刘含若,梁庆丰.我国干眼流行病学研究进展[J/OL].中华眼科医学杂志(电子版),2020,10(1):46-50. <https://rs.yiigle.com/cmaid/1562567>
- [4] Periman, L.M., Mah, F.S. and Karpecki, P.M. (2020) A Review of the Mechanism of Action of Cyclosporine A: The Role of Cyclosporine a in Dry Eye Disease and Recent Formulation Developments. *Clinical Ophthalmology*, **14**, 4187-4200. <https://doi.org/10.2147/oph.s279051>
- [5] 张继旭.滋阴润目汤治疗干眼症55例[J].云南中医中药杂志,2015,36(11):45-46.
- [6] 周妍妍,贺玲,孙光瑞.滋阴润目汤联合耳穴贴压治疗干眼症疗效观察[J].广西中医药大学学报,2021,24(3):35-38.
- [7] 孙利,胡天明,李长生.滋阴润目颗粒治疗干眼症的临床疗效观察[J].现代中医药,2020,40(2):90-93.

- [8] 周维. 滋阴润目冲剂治疗肝肾阴虚型干眼的临床研究[D]: [硕士学位论文]. 太原: 山西中医药大学, 2021.
- [9] Bron, A.J., de Paiva, C.S., Chauhan, S.K., Bonini, S., Gabison, E.E., Jain, S., *et al.* (2017) TFOS DEWS II Pathophysiology Report. *The Ocular Surface*, **15**, 438-510. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.011>
- [10] 王梓萌. 滋阴润目浓缩煎剂治疗干眼的临床疗效观察[D]: [硕士学位论文]. 南京: 南京中医药大学, 2025.
- [11] Dai, C., Liu, M., Zhang, Q., Das Gupta, S., Tang, S. and Shen, J. (2023) Nootkatone Supplementation Attenuates Carbon Tetrachloride Exposure-Induced Nephrotoxicity in Mice. *Antioxidants*, **12**, Article No. 370. <https://doi.org/10.3390/antiox12020370>
- [12] Yin, Y., Ma, Z. and Shi, P. (2024) Nootkatone Mitigates Periodontal Inflammation and Reduces Alveolar Bone Loss via Nrf2/HO-1 and NF- κ B Pathways in Rat Model of Periodontitis. *Folia Histochemica et Cytobiologica*, **62**, 145-153. <https://doi.org/10.5603/fhc.101862>
- [13] Wu, X., Song, M., Qiu, P., Li, F., Wang, M., Zheng, J., *et al.* (2018) A Metabolite of Nobiletin, 4'-Demethylnobiletin and Atorvastatin Synergistically Inhibits Human Colon Cancer Cell Growth by Inducing G0/G1 Cell Cycle Arrest and Apoptosis. *Food & Function*, **9**, 87-95. <https://doi.org/10.1039/c7fo01155e>
- [14] 张石玉, 龚小见, 周欣, 等. 铁皮石斛的化学成分及药理作用研究进展[J]. 甘肃农业大学学报, 2024, 59(4): 257-278.
- [15] 李燕. 铁皮石斛化学成分的研究[D/OL]: [博士学位论文]. 北京: 中国协和医科大学, 2009. https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=Z3g7xh44_ZiQhdyQbl0dVE88x0menTEq2-ulV6HL_oABHAUX-OwKZr3jZjVFLVFv8nAMB7NMbxc2Vqph9q0uVyLbns3qYT1Ezvtv30T7N4bTL73M5VjWzB5aMX3uUUB-pEhcKeuOB0nsOuD8FUrlZvY3R1LJCNT5jl4cnwKD5qq4Tva-7RoxPZbkENL5y9yZXoY&uniplat-form=NZKPT&language=CHS
- [16] 黄根山. 中药内服联合铁皮石斛滴眼液治疗白内障术后干眼的效果分析[J]. 临床医药实践, 2019, 28(2): 105-107.
- [17] 赵瑞莲. 中药内服联合铁皮石斛滴眼液治疗白内障术后干眼的临床观察[J]. 中国中医眼科杂志, 2017, 27(2): 111-114.
- [18] Li, B., Liu, J., Zhang, D., Chu, Y., Chen, Z., Tsao, J., *et al.* (2025) Evodiamine Promotes Autophagy and Alleviates Oxidative Stress in Dry Eye Disease through the p53/mTOR Pathway. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **66**, Article No. 44. <https://doi.org/10.1167/iovs.66.3.44>
- [19] Yeh, S., Song, X.J., Farley, W., Li, D., Stern, M.E. and Pflugfelder, S.C. (2003) Apoptosis of Ocular Surface Cells in Experimentally Induced Dry Eye. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **44**, Article No. 124. <https://doi.org/10.1167/iovs.02-0581>
- [20] Han, Y., Guo, S., Li, Y., Li, J., Zhu, L., Liu, Y., *et al.* (2023) Berberine Ameliorate Inflammation and Apoptosis via Modulating PI3K/AKT/NF- κ B and MAPK Pathway on Dry Eye. *Phytomedicine*, **121**, Article ID: 155081. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2023.155081>
- [21] Kandarakis, S.A., Piperi, C., Topouzis, F. and Papavassiliou, A.G. (2014) Emerging Role of Advanced Glycation-End Products (AGEs) in the Pathobiology of Eye Diseases. *Progress in Retinal and Eye Research*, **42**, 85-102. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2014.05.002>
- [22] Wang, J., Liu, Y., Zong, B., Zhao, S., Li, Y., Zhang, Z., *et al.* (2024) Qingxuan Runmu Yin Alleviates Dry Eye Disease via Inhibition of the HMOX1/HIF-1 Pathway Affecting Ferroptosis. *Frontiers in Pharmacology*, **15**, Article ID: 1391946. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1391946>
- [23] Liu, X., Xu, Q., Jiang, N., Zheng, W., Yuan, Z. and Hu, L. (2025) Oroxylin a Alleviates Pyroptosis and Apoptosis in Human Corneal Epithelial Cells under Hyperosmotic Stress by Activating the SIRT3-SOD2/HIF-1 α Pathway. *Experimental Eye Research*, **255**, Article ID: 110345. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2025.110345>