

基于津液失调理论的干眼内质网应激机制探讨

彭新¹ 龙茜¹ 侯宛君¹ 彭俊² 彭清华^{1,2*}

1 湖南中医药大学中医学院 湖南长沙 410208 2 湖南中医药大学第一附属医院眼科 湖南长沙 410007

摘要：以“津液失调”理论为切入点，探讨其与内质网应激机制在干眼发生发展中的相关性。认为干眼以津液生成不足、输布失常及目失濡养为核心病机；内质网应激所致蛋白质稳态失衡、分泌功能障碍、炎症反应及细胞损伤，可从细胞分子层面解释津液失调的现代生物学基础。内质网稳态失衡是津液失调的重要前提，蛋白折叠障碍与炎症反应是其关键病理环节，目失濡养为最终临床表现。基于此，从调控内质网应激、改善蛋白质稳态和眼表分泌功能入手，可为中医药防治干眼提供新的理论依据。

关键词：干眼；津液失调；内质网应激；蛋白折叠障碍；炎症反应

中图分类号：R276.7；R771

干眼作为一种以泪膜不稳定及眼表损伤为特征的多因素疾病^[1]，常表现为目干、异物感、灼热感及视疲劳等症状^[2]，易被忽视。近年来，随着社会环境变化及电子产品的广泛应用，干眼患病率逐年升高^[3]，呈慢性迁延及易反复发作特点，已成为影响视觉质量及生活质量的重要眼表疾病^[4]。当前临床治疗干眼的方法主要包括人工泪液替代、抗炎治疗及物理干预等^[5]，但尚缺乏针对其发病机制的有效干预手段。干眼属中医“白涩症”范畴^[6]，一般认为，本病以津液亏虚为本，燥热为标。历代医家多从津液生成与输布失常论治，认为津液不足或输布障碍，致目失濡养而发为本病，治当以养阴生津、润燥明目为法^[7]。

内质网应激（endoplasmic reticulum stress, ERS）是细胞在蛋白折叠负荷过重或内环境紊乱时产生的一种适应性反应，其主要特征为未折叠或错误折叠蛋白在内质网内积聚，并激活未折叠蛋白反应（unfolded protein response, UPR），从而调节细胞功能与命运^[8]。研究表明，ERS与炎症反应、氧化应激及细胞凋亡等多种病理过程密切相关^[9]，在眼表疾病中亦具有重要作用^[10]。

津液与眼表湿润密切相关，其生成与输布依赖脏腑功能及气机调节，在功能实现上与内质网蛋白合成、加工及分泌过程具有内在对应关系。津液失调可

1 基金项目：国家重点研发计划项目（2024YFC3505400）；国家自然科学基金面上项目（81574031）；湖南省自然科学基金创新研究群体项目（2024JJ1007）；湖南省人才托举工程-年轻优秀科技人才培养计划项目（2023TJ-N25）；湖南省教育厅重点项目（22A0241, 23A0300）；湖南中医药大学院士工作站指导项目（21YS002）；第一作者：彭新，在读硕士，从事专科辨证诊断研究，E-mail: 2740121945@qq.com
通信作者：彭清华，博士，教授，从事中医药治疗眼病研究，E-mail: pqh410007@126.com

导致目失濡养而发为干眼。ERS与“津液失调”核心病机理论之间的联系值得进一步探讨，以期从微观层面阐释干眼的病理机制，并为中医药防治干眼提供新的理论思路。

1 干眼“津液失调”的理论内涵

1.1 津液理论概述

津液，即人体一切正常水液的总称，分布于脉内脉外，内至脏腑，外达肌表，对机体具有滋养、濡润及润滑等重要作用。中医学对津液的认识可追溯至《黄帝内经》“诸津者，皆属于水”“水精四布，五经并行”等论述，奠定了津液生成与输布的理论基础，饮食入胃，经脾胃运化，水谷精微化为津液，散布于肌表与脏腑之间，内而濡养五脏六腑，外而润泽皮毛孔窍。津液与气血关系密切，气为津液运行之动力，津液为气血化生之基础，三者相互依存、相互转化，共同维持机体正常生理活动。

津液理论在《伤寒杂病论》中得到进一步发展，仲景言“渴欲饮水者，少少与之”等原则，强调津液亏损与输布障碍在疾病发生中的重要作用，并通过五苓散等方药调节津液代谢，体现调和津液、恢复濡养之法。后世医家在此基础上不断丰富津液理论内涵，认为津液代谢失常可表现为津亏、津滞及津布失常等多种病理状态，既可因脾失运化、肺失宣发、肾失气化等脏腑功能失调所致，又与气机升降失常密切相关。

1.2 基于津液失调对干眼的病机认识

干眼多由外界干燥环境、用眼过度、情志失调及体质偏颇等因素所致，上犯于目而发为干眼^[1]。古人虽未有“干眼”之名，然《证治准绳》《审视瑶函》等书中多有“目干涩”“白涩症”之论述，认为久视伤血、劳倦伤脾，或情志不畅、气机失调，均可导致目失濡养而发为本病。本病与五脏关系密切，尤以肺、脾、肝为要。肺主宣发肃降，通调水道，津液赖其宣散以濡养肌表与目窍。脾主运化水谷，为津液生化之源。肝主疏泄，调畅气机，肝开窍于目，其气血充足则目得所养。若外感燥邪或久处干燥环境，肺失宣润，津液布散失常；或饮食不节、劳倦过度致脾失健运，津液化生不足，或情志不畅致肝气郁结，气机不利，津液输布受阻，均可导致津液亏虚或输布失常，目失濡养而发病。

本病多属虚实夹杂之证。初起多以津液不足为主，久则燥热内生，耗气伤阴，气阴两虚，津亏愈甚。津液不足则目失濡润，出现干涩、异物感等症。气机不畅则津液输布乏力，润泽不及，症状迁延难愈。若燥热内盛，灼伤目窍，可见目赤灼痛。气虚则推动无力，津液难以上承于目。肝气郁滞则气机不畅，津液运行受阻，目部濡养失司。久病入络，气滞津凝，可致眼表微环境失衡，泪膜不稳，反复发作。由此，津液的生成与输布贯穿干眼发生发展的全过程。

故本病以津液失调为核心病机，兼夹气机失畅与燥热内生，属本虚标实之证，治疗当以调和津液、养阴润燥为要。

2 ERS 与干眼发病中的机制联系

2.1 ERS 基本机制

内质网作为细胞内重要的膜性细胞器，在蛋白质合成、折叠及分泌等多种生理活动中发挥关键作用，维持内质网稳态对细胞正常功能至关重要。ERS 这一细胞应激反应最早在蛋白质折叠障碍相关研究中被发现，而后由 Walter、Ron 等学者系统阐述并命名，用以描述细胞在未折叠或错误折叠蛋白积聚状态下所产生的一种适应性反应^[12]。从形态上看，ERS 时可出现内质网腔扩张、膜结构紊乱及核周内质网聚集等改变^[13]。从分子机制上看，UPR 被激活，主要通过蛋白激酶 R 样内质网激酶（**protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase, PERK**）、肌醇需求酶 1（**inositol-requiring enzyme 1, IRE1**）及激活转录因子 6（**activating transcription factor 6, ATF6**）三条经典信号通路调节细胞内蛋白折叠负荷。内质网伴侣蛋白葡萄糖调节蛋白 78（**glucose-regulated protein 78, GRP78**）作为核心调控因子，在应激状态下从感受器蛋白上解离，启动 UPR 反应^[14]。当应激持续存在时，可通过 CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白（**C/EBP homologous protein, CHOP**）等信号介导细胞凋亡。该过程在一定程度上具有可逆性，化学分子伴侣如 4-苯基丁酸（**4-phenylbutyric acid, 4-PBA**）及牛磺熊去氧胆酸（**tauroursodeoxycholic acid, TUDCA**）等可缓解 ERS 反应，恢复蛋白折叠功能。近年来，ERS 在代谢性疾病、神经退行性疾病及炎症相关疾病中的作用受到广泛关注，其与氧化应激、炎症反应及细胞死亡等过程密切相关。

2.2 ERS 在干眼中的作用

在眼表组织中，内质网作为蛋白质合成与加工的重要场所，广泛存在于角膜上皮细胞及泪腺分泌细胞中，对维持泪液成分稳定及眼表微环境具有关键作用^[15]。当受到干燥环境或高渗刺激时，细胞内蛋白折叠负荷增加，未折叠或错误折叠蛋白在内质网腔内积聚，从而诱导蛋白质应激反应的发生，进而影响细胞分泌功能及结构稳态。高渗条件可显著激活角膜上皮细胞 ERS 相关通路，导致分泌蛋白合成及加工异常，并破坏细胞间紧密连接，削弱眼表屏障功能^[16]。蛋白质应激介导的分泌功能障碍及细胞损伤是干眼发生发展的重要环节，其关键在于内质网负荷失衡所致的细胞功能紊乱。

角膜上皮细胞是维持眼表完整性的关键细胞，其损伤直接影响泪膜稳定性及视觉质量。研究表明，蛋白质应激可诱导角膜上皮细胞凋亡并降低其修复能力，同时影响泪腺分泌细胞的蛋白合成与分泌过程，导致泪液分泌减少。随着干眼进展，眼表屏障功能持续受损，泪液蒸发增加，局部微环境进一步恶化。

体外实验提示，调节内质网蛋白折叠负荷或促进错误蛋白清除可改善细胞功能，减轻细胞损伤，提示蛋白质应激在干眼发生发展中具有重要作用。因此，从调控内质网蛋白质稳态入手，有望为干眼的防治提供新的干预方向。

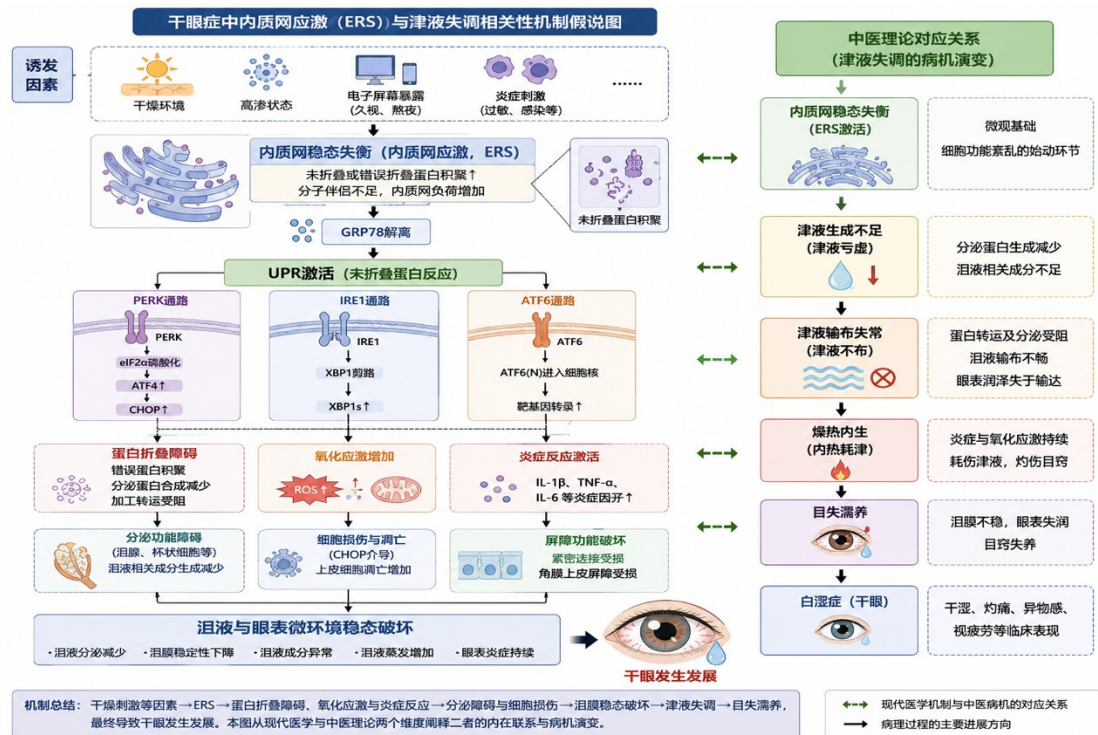


图 1 干眼症中内质网应激与津液失调相关性机制假说图

3 从“津液失调”理论与 ERS 相关性探讨干眼病机契合

3.1 ERS 与津液失调

ERS 的核心病机在于蛋白质折叠障碍及分泌稳态失衡，其主要表现为未折叠或错误折叠蛋白在内质网腔内积聚，进而影响细胞分泌功能及局部润泽状态。从功能过程层面看，分泌蛋白的合成、折叠及转运构成机体润泽物质生成与输出的细胞学基础。而津液由水谷精微化生，经脏腑运化及气机推动输布全身，发挥濡养与润泽作用。二者虽分属微观与整体层面，但在润泽物质的生成、加工、输布及发挥作用的连续过程中具有内在一致性。

生理情况下，蛋白质合成、折叠与分泌处于动态平衡，内质网通过分子伴侣及质量控制机制维持蛋白质稳态，从而保障分泌功能正常发挥。同样，津液依赖脾胃运化、肺气宣发及三焦通调而运行有序，上承目窍以濡养眼表。蛋白质分泌功能正常有助于维持泪液相关成分的稳定表达及眼表微环境平衡津液充足且输布正常，则目窍得濡，润泽有源。病理状态下，内质网负荷增加或折叠功能受损，可致蛋白质积聚及分泌障碍，从而使润泽相关物质的生成与输出受阻，这可视作津液生成不足及输布失常在细胞层面的重要体现。蛋白质合成减少或分泌受阻，对应津液亏虚；蛋白质加工及转运受限，则对应津液不布，最终导致局部组织失于濡润。综上，ERS 并非仅与津液失调存在表象上的相似性，

而是通过干扰蛋白质的生成、加工与分泌过程，构成津液生成及输布失常的微观基础。

3.2 内质网稳态失衡是津液失调的重要前提

ERS 涉及多条调控通路，其中以 UPR 相关的 PERK、IRE1 及 ATF6 通路最为经典。细胞发生 ERS 的主要诱因在于蛋白质折叠负荷增加或折叠能力下降，导致未折叠蛋白积聚并破坏内质网稳态。蛋白质分泌依赖内质网稳态维持，其功能异常直接影响分泌物的生成与输出，提示内质网稳态失衡在干眼发生中具有关键作用。在干眼发生发展过程中，长期干燥刺激及高渗环境可首先损伤眼表细胞蛋白质稳态，诱导 ERS 持续激活，影响蛋白质正常折叠与分泌，并为后续炎症反应及组织损伤奠定基础。一方面，内质网稳态失衡可导致分泌蛋白表达减少或功能异常，使泪液相关成分生成不足，从而构成津液亏虚、难以上承濡养眼表的物质基础；另一方面，蛋白质转运障碍及细胞功能下降，可导致局部微环境失衡，体现为津液输布不畅。

此外，分泌蛋白减少及加工障碍发生于炎症放大及组织损伤之前，属于干眼发生的早期环节。ERS 持续存在时，细胞由代偿调节转为功能失代偿，分泌功能进一步下降并继发细胞损伤，逐步加重局部失润状态。因此，内质网稳态失衡通过率先引起分泌功能障碍，并继发细胞损伤与眼表环境紊乱，导致津液生成及输布失常，是干眼津液失调发生的重要前提。

3.3 蛋白折叠障碍与炎症反应是津液失调的具体表现

津液的生成与输布依赖动态平衡，其核心在于津液化生与输布之间的协调关系。生理状态下，津液由水谷精微化生，经气机推动输布全身，上承目窍以濡养眼表。病理状态下，津液生成不足或输布失常，则目失濡养或润泽不及，逐渐演化为干眼的病理基础。在干眼发生过程中，ERS 所致蛋白折叠障碍与炎症反应构成关键病理环节。蛋白折叠障碍使未折叠蛋白积聚，持续激活 UPR 反应，在调节失衡状态下进一步诱导炎症信号通路激活。该过程导致分泌蛋白减少及功能异常，直接削弱眼表润泽物质的生成，可视为津液生成受阻、津液亏虚的细胞学表现。

与此同时，炎症反应持续放大，释放多种炎症介质，损伤细胞结构并破坏眼表屏障功能，进一步削弱泪液稳定性。炎症反应的持续存在可对应中医“燥热内生”之候，并进一步耗伤津液，加重局部失润状态。蛋白折叠障碍与炎症反应相互作用，一方面蛋白质加工异常可诱导炎症反应，另一方面炎症反应又可加重内质网负荷，促进错误折叠蛋白积聚，形成蛋白质应激与炎症反应相互促进的级联反应。综上，蛋白折叠障碍与炎症反应共同构成 ERS 向组织损伤转化的关键环节，并通过破坏津液生成与输布的平衡，表现为津液失调进一步发展的病理状态。

3.4 目失濡养为 ERS 持续作用后的临床归结

ERS 可加速干眼中细胞损伤及功能紊乱的进程。在持续蛋白质应激状态下，未折叠蛋白积聚并持续激活 UPR 反应，当其调节能力超出细胞承受范围时，由适应性反应转为损伤性反应，导致细胞功能下降甚至凋亡。分泌蛋白合成及加工受阻，直接影响泪液相关成分的生成与稳定。分泌功能障碍可导致泪液量减少及成分异常，降低泪膜润滑及保护作用，使津液难以上承于目。细胞损伤可破坏角膜上皮屏障，增加泪液蒸发，从而进一步加重眼表干燥状态。泪液分泌减少或成分异常，对应津液亏虚。泪膜稳定性下降及润泽功能减弱，则对应津液不布，最终导致目失濡养。

此外，分泌功能障碍与细胞损伤之间相互影响，分泌减少导致润泽不足，进一步加重应激状态。持续应激又加重蛋白折叠负担，形成恶性循环。该过程可对应津亏失润、燥象内生之病机演变。随着病情进展，眼表细胞功能持续下降，泪膜稳定性进一步破坏，最终表现为视觉质量下降及眼表功能障碍。由此可见，目失濡养不仅是干眼的重要临床表现，也是 ERS 经由分泌障碍、屏障破坏及津液失调共同作用后的终末病理结果。

4 验案举隅

患者，叶某，男，27岁。因“双眼干涩、灼热刺痛伴视疲劳3个月”于2025年10月15日就诊。患者长期从事电脑办公工作，每日连续使用电子屏幕8h以上，并有熬夜习惯。3个月前逐渐出现双眼干涩、异物感及灼热刺痛，久视后明显加重，伴视疲劳、畏光及偶发短暂视物模糊。曾自行使用多种人工泪液治疗，症状可暂缓解，但停药后反复发作。眼科检查：双眼裸眼视力0.8；眼压右眼14 mmHg、左眼15 mmHg。双眼结膜轻度充血，睑缘可见少量脂栓及睑板腺开口阻塞，泪河高度降低，角膜下方散在点状荧光素染色阳性。泪液分泌试验（Schirmer I test, SIT）：右眼3 mm/5 min，左眼3 mm/5 min；泪膜破裂时间（break-up time, BUT）：右眼4 s，左眼3 s；角膜荧光素染色评分

（corneal fluorescein staining score, CFS）3分；眼表疾病指数评分（Ocular Surface Disease Index, OSDI）42分。中医四诊：望之神疲，双目少泽，白睛微赤；闻诊未闻特殊气味，语声尚可；问诊见双眼干涩灼痛，久视后加重，伴口干咽燥、五心烦热、夜间盗汗、心烦易怒、视疲劳明显，纳食一般，寐欠安，大便干结，小便短黄；舌红少苔，脉细数。西医诊断：干眼（蒸发过强合并水液缺乏型）。中医诊断：白涩症（阴虚发热、津液失调证）。辨证分析：患者长期熬夜及用眼过度，暗耗阴血，导致伤津失润；阴虚则内热乃生，燥热之邪上犯目窍，灼伤津液，致使泪液化生不足且输布失常，目失濡养。由于津液亏虚与燥热内盛互为因果，眼表微环境稳态遭到破坏，故见目睛干涩灼痛、泪膜严重不稳。此状态在微观细胞学层面，对应高渗与燥热刺激引发角膜上皮细胞及泪腺分泌细胞的ERS激活：内质网稳态失衡率先导致相关分泌蛋白折叠障碍

与合成减少，构成津液亏虚的微观物质基础；而持续的应激反应则 UPR 及下游炎症信号通路激活，释放大量炎症介质，破坏上皮细胞紧密连接，此即中医“燥热内盛、灼伤目窍”在细胞层面的病理机制。结合舌红少苔、脉细数之象，本病属本虚标实之证，治当以滋阴生津以补津亏，清热润燥以化燥热，兼调气机以促津布。治疗方案：治以滋阴清热、养生津液、调气布津。方选增液汤合五苓散加减化裁：

玄参 15 g，麦冬 15 g，生地黄 15 g，茯苓 12 g，猪苓 10 g，泽泻 10 g，炒白术 12 g，桂枝 6 g，石斛 12 g，天花粉 12 g，牡丹皮 10 g，栀子 10 g，菊花 10 g，甘草 6 g。共 14 剂，水煎服，每日 1 剂，早晚温服。嘱煎药时利用药液热气熏蒸双眼以助眼表局部润泽，避免烫伤。配合 0.1% 玻璃酸钠滴眼液，每日 4 次，据需使用。

二诊（2025 年 10 月 29 日）：患者诉双眼干涩及灼热刺痛较前明显减轻，视疲劳改善，口干及午后潮热减轻，睡眠质量较前改善。检查见结膜充血减轻，角膜荧光素染色范围缩小。SIT：右眼 5 mm/5 min，左眼 4 mm/5 min；BUT：双眼均为 5 s；CFS 评分降至 2 分；OSDI 评分降至 27 分。舌红趋淡，苔薄黄，脉细微数。提示阴津渐复，燥热渐退。故减栀子、牡丹皮各至 6 g，加女贞子 12 g、枸杞子 12 g，以加强滋补肝肾、益精生津之功，继服 14 剂，滴眼液用法同前。三诊（2025 年 11 月 12 日）：患者诉双眼干涩及灼痛基本消失，仅长时间使用电脑后偶有轻度视疲劳。口干、盗汗及烦热等症状消失。眼科检查示结膜无明显充血，睑缘脂栓基本消失，角膜荧光素染色阴性。SIT：右眼 7 mm/5 min，左眼 8 mm/5 min；BUT：右眼 7 s，左眼 8 s；CFS 评分 0 分；OSDI 评分 12 分。舌淡红，苔薄白，脉细缓。考虑津液渐复、目窍得养，为巩固疗效，去栀子、牡丹皮，加熟地黄 12 g，继服 14 剂，并嘱规律作息，避免久视及熬夜。

按语：本案以久视、熬夜耗伤阴津为本，燥热上扰目窍为标，核心病机为津液失调。治疗以增液汤滋阴清热、生津润燥，合五苓散化气行水、通调三焦，使津液生成与输布得以恢复。若结合 ERS 机制分析，久视、干燥及燥热刺激可诱导眼表细胞应激，造成分泌功能障碍、炎症反应及泪膜不稳。滋阴生津、清热润燥、调气布津之法，与改善眼表分泌功能、减轻炎症损伤、恢复泪膜稳定性具有一定契合。

5 结语

综上，津液失调是干眼发生发展的核心病机，ERS 可视为其在细胞水平的重要实现机制。ERS 所致蛋白质稳态失衡、分泌功能下降、炎症反应及细胞损伤，与津液生成不足、输布失常及目失濡养的病机演变具有内在一致性。从“调其生成与输布”入手，结合调控 ERS、改善蛋白质稳态和眼表分泌功能，有助于拓展干眼的中医辨治思路，并为相关基础与临床研究提供方向。

参考文献

- [1] Stapleton F, Argüeso P, Asbell P, et al. TFOS DEWS III: digest[J]. *Am J Ophthalmol*, 2025, 279: 451-553.
- [2] Amescua G, Ahmad S, Cheung AY, et al. Dry eye syndrome preferred practice pattern[J]. *Ophthalmology*, 2024, 131(4): P1-P49.
- [3] Wolffsohn JS, Lingham G, Downie LE, et al. TFOS Lifestyle: impact of the digital environment on the ocular surface[J]. *Ocul Surf*, 2023, 28: 213-252.
- [4] Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, et al. TFOS DEWS II definition and classification report[J]. *Ocul Surf*, 2017, 15(3): 276-283.
- [5] Lim HS, Park J, Whang WJ, et al. Melatonin ameliorates desiccation stress-induced ocular inflammation in an in vitro model by activating the Nrf2 pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2025, 29(20): e70879.
- [6] 刘祖国. 干眼[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 236.
- [7] 欧晨, 彭清华, 陈向东. 浅析《审视瑶函》论治干眼[J]. *时珍国医国药*, 2019, 30(4): 1025-1026.
- [8] Chen X, Shi C, He M, et al. Endoplasmic reticulum stress: molecular mechanism and therapeutic targets[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 352.
- [9] Esser PR, Huber M, Martin SF. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory response in allergic contact dermatitis[J]. *Eur J Immunol*, 2023, 53(7): e2249984.
- [10] Zhang M, Bi H, Guo D. Advances in study of endoplasmic reticulum stress in ophthalmic diseases: an overview[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2026, 797: 153182.
- [11] 刘璟文, 赵耀东, 朱玲, 等. 干眼症中医病因病机的研究概况[J]. *中医药学报*, 2019, 47(6): 121-124.
- [12] Hetz C, Zhang K, Kaufman RJ. Mechanisms, regulation and functions of the unfolded protein response[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(8): 421-438.
- [13] Senft D, Ronai ZA. UPR, autophagy, and mitochondria crosstalk underlies the ER stress response[J]. *Trends Biochem Sci*, 2015, 40(3): 141-148.
- [14] Wang M, Kaufman RJ. The impact of the endoplasmic reticulum protein-folding environment on cancer development[J]. *Nat Rev Cancer*, 2014, 14(9): 581-597.
- [15] Pflugfelder SC, De Paiva CS. The pathophysiology of dry eye disease: what we know and future directions for research[J]. *Ophthalmology*, 2017, 124(11 Suppl): S4-S13.
- [16] Zhang Y, Yang M, Zhao SX, et al. Hyperosmolarity disrupts tight junction via TNF- α /MMP pathway in primary human corneal epithelial cells[J]. *Int J Ophthalmol*, 2022, 15(5): 683-689.