

FOXO3 和 IL-2 在干眼患者结膜上皮细胞及泪液中表达及意义

徐艳¹, 唐晓蕾², 韩双羽², 刘雪莲³

引用:徐艳,唐晓蕾,韩双羽,等. FOXO3 和 IL-2 在干眼患者结膜上皮细胞及泪液中表达及意义. 国际眼科杂志 2022; 22(9):1446-1450

作者单位:(621000)中国四川省绵阳市,四川中医药高等专科学校¹眼耳鼻喉科教研室,³内科学教研室;²(621000)中国四川省绵阳市中心医院眼科

作者简介:徐艳,硕士,主治医师,研究方向:干眼治疗。

通讯作者:唐晓蕾,硕士,副主任医师,眼科副主任,研究方向:白内障、屈光、小儿眼科。 tangxiaolei2022@163.com

收稿日期:2022-01-08 修回日期:2022-08-03

摘要

目的:探究叉头框蛋白 O3 (FOXO3)、白细胞介素-2 (IL-2) 在干眼 (DE) 患者结膜上皮细胞及泪液中的表达及意义。

方法:前瞻性研究。选择 2019-03/2021-03 收治的 DE 患者 106 例,另选同期 85 位健康体检者为对照。利用实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 法检测结膜上皮细胞及泪液中 FOXO3 水平;酶联免疫吸附 (ELISA) 法检测样本中 IL-2 水平;分析 DE 患者治疗前后的泪膜破裂时间 (BUT)、泪液分泌试验 (S I t)、角膜荧光素染色 (CFS) 等眼表临床指标变化;Pearson 相关性分析 DE 患者结膜上皮细胞、泪液中 FOXO3 和 IL-2 水平的相关性以及二者与临床指标的关系。

结果:与对照组相比,DE 组患者结膜上皮细胞及泪液中 FOXO3 水平均明显降低,IL-2 水平均明显升高 (均 $P < 0.01$)。与治疗前相比,DE 患者治疗后结膜上皮细胞及泪液中 FOXO3 水平明显上调,IL-2 水平明显下调 (均 $P < 0.01$)。Pearson 相关性分析结果显示,结膜上皮细胞、泪液中 FOXO3 和 IL-2 水平均呈显著负相关 ($r = -0.531$ 、 -0.469 , 均 $P < 0.01$)。DE 患者治疗后 BUT、S I t 指标较治疗前上升,CFS 指标下降 (均 $P < 0.01$)。DE 患者结膜上皮细胞 FOXO3 水平与 BUT、S I t 均呈正相关 ($r = 0.431$ 、 0.457 , 均 $P < 0.01$),与 CFS 呈负相 ($r = -0.469$, $P < 0.01$),IL-2 水平与 BUT、S I t 均呈负相关 ($r = -0.416$ 、 -0.447 , 均 $P < 0.01$),与 CFS 呈正相关 ($r = 0.424$, $P < 0.01$);泪液 FOXO3 与 BUT、S I t 呈正相关 ($r = 0.421$ 、 0.443 , 均 $P < 0.01$),与 CFS 呈负相关 ($r = -0.474$, $P < 0.01$),IL-2 与 BUT、S I t 呈负相关 ($r = -0.408$ 、 -0.429 , 均 $P < 0.01$),与 CFS 呈正相关 ($r = 0.419$, $P < 0.01$)。

结论:DE 患者结膜上皮细胞及泪液中 FOXO3 水平降低,IL-2 水平升高,二者与患者眼表指标存在密切的联系,有望成为 DE 临床监测和预后评估的实验室辅助指标。

关键词:叉头框蛋白 O3 (FOXO3);白细胞介素-2 (IL-2);干眼;结膜上皮细胞;泪液

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2022.9.06

Expression and significance of FOXO3 and IL-2 in conjunctival epithelial cells and tears of patients with dry eye

Yan Xu¹, Xiao-Lei Tang², Shuang-Yu Han², Xue-Lian Liu³

¹Department of Ophthalmology and Otolaryngology Teaching and Research Section; ³Department of Internal Medicine Teaching and Research Section, Sichuan College of Traditional Chinese Medicine, Mianyang 621000, Sichuan Province, China; ²Department of Ophthalmology, Mianyang Central Hospital, Mianyang 621000, Sichuan Province, China

Correspondence to: Xiao-Lei Tang, Department of Ophthalmology, Mianyang Central Hospital, Mianyang 621000, Sichuan Province, China. tangxiaolei2022@163.com

Received: 2022-01-08 Accepted: 2022-08-03

Abstract

• **AIM:** To explore the expression and significance of forkhead box class O3 (FOXO3) and interleukin-2 (IL-2) in conjunctival epithelial cells and tears of patients with dry eye (DE).

• **METHODS:** A perspective study. A total of 106 DE patients who accepted from March 2019 to March 2021 were prospectively gathered, and 85 healthy subjects in the same period were selected as the control group. The level of FOXO3 in the conjunctival epithelial cells and tear fluid was measured by real-time fluorescent quantitative PCR (qRT-PCR) method; The level of IL-2 in the sample was measured by enzyme-linked immunosorbent (ELISA) method; The changes in clinical indicators of the ocular surface such as break-up time (BUT), Schirmer I test (S I t), cornea fluorescein staining (CFS) in DE patients before and after treatment were analyzed; The correlation between the levels of FOXO3 and IL-2 in the conjunctival epithelial cells and tears of DE patients and the relationship between the two and clinical indicators were analyzed by Pearson correlation analysis.

• **RESULTS:** Compared with the control group, the level of FOXO3 in conjunctival epithelial cells and tear fluid in the DE group was obviously reduced, and the level of IL-2 was obviously increased (all $P < 0.01$). Compared with before treatment, the level of FOXO3 in conjunctival

epithelial cells and tear fluid of DE patients was obviously up-regulated, and the level of IL-2 was obviously down-regulated (all $P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that the levels of FOXO3 and IL-2 in conjunctival epithelial cells and tear fluid were obviously inversely correlated ($r = -0.531, -0.469$, all $P < 0.01$). After treatment, BUT and S I t indexes of DE patients increased compared with before treatment, while CFS decreased (all $P < 0.01$). The level of FOXO3 in conjunctival epithelial cells of DE patients was obviously directly correlated with BUT and S I t ($r = 0.431, 0.457$, all $P < 0.01$), and it was obviously inversely correlated with CFS ($r = -0.469, P < 0.01$), and the level of IL-2 was obviously inversely correlated with BUT and S I t ($r = -0.416, -0.447$, all $P < 0.01$), and it was obviously directly correlated with CFS ($r = 0.424, P < 0.01$); tear FOXO3 was positively correlated with BUT and S I t ($r = 0.421, 0.443$, all $P < 0.01$), and it was negatively correlated with CFS ($r = -0.474, P < 0.01$), and IL-2 was negatively correlated with BUT and S I t ($r = -0.408, -0.429$, all $P < 0.01$), and it was positively correlated with CFS ($r = 0.419, P < 0.01$).

• **CONCLUSION:** the level of FOXO3 in conjunctival epithelial cells and tears of DE patients is decreased, and the level of IL-2 is increased. The two of which are closely related to the ocular surface indicators of patients. They are expected to become laboratory auxiliary indicators for clinical monitoring and prognostic evaluation of DE.

• **KEYWORDS:** forkhead box class O3 (FOXO3); interleukin-2 (IL-2); dry eye; conjunctival epithelial cells; tears

Citation: Xu Y, Tang XL, Han SY, et al. Expression and significance of FOXO3 and IL-2 in conjunctival epithelial cells and tears of patients with dry eye. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022;22(9):1446-1450

0 引言

干眼(dry eye, DE)是眼科常见的一种疾病,主要是由于泪液质量下降和动力学异常变化而导致的眼表损伤,该疾病与患者的性别和年龄有密切的关联,多发于女性和中老年人^[1]。据统计,我国 DE 的发病率高达 21%~30%,且有逐年增长的趋势,严重影响患者的生活质量^[2]。近年来,DE 的发病机制逐渐引起眼科医师的重视,但目前缺乏有效的诊治标志物,因此,寻找与 DE 发生发展有密切关系的生物指标是十分有意义的。

叉头框蛋白 O3 (forkhead box class O3, FOXO3) 是 FOXO 家族中 4 大亚家族成员之一,其位于细胞质中,在多种器官中都有分布,包括眼、心、胃等,参与调控氧化应激、细胞增殖、分化、凋亡等重要生理过程^[3]。白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)是一种多向性的炎性因子,参与机体的多种生理反应,过表达的 IL-2 可促进炎症发展^[4]。IL-2 在多种炎症疾病中发挥重要作用,例如糖尿病^[5]、结肠炎^[6]等,另有研究发现,白内障患者眼内液中

IL-2 水平显著升高^[7]。有研究表明,机体的氧化应激能够激发炎症反应的进程,二者在炎症疾病中具有协同作用^[8]。因此,本研究通过探究 FOXO3、IL-2 在 DE 患者结膜上皮细胞及泪液中的表达及意义,旨在为明确 DE 的发病机制提供参考依据。

1 对象和方法

1.1 对象 前瞻性研究。选取 2019-03/2021-03 我院收治的 DE 患者 106 例。纳入标准:(1)DE 患者符合干眼的诊断标准^[9];(2)患者均自愿签署知情同意书;(3)未合并眼部其他疾病。排除标准:(1)合并其他代谢疾病;(2)眼部接受过手术;(3)患有精神疾病,不能积极配合治疗者。另选同期 85 位健康体检者为对照组。纳入标准:(1)无眼部疾病;(2)既往无眼部手术史或激光治疗史;(3)自愿加入研究。排除标准:(1)近 1mo 内有眼局部用药史;(2)合并其它器官疾病者;(3)精神异常者。本研究均经受试者及家属签署知情同意书,且经本院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 样本采集 在 DE 患者治疗前后分别采集样本,在对照组首次检查时采集样本。细胞采集:使用结膜印迹细胞法,首先在受检者双眼结膜囊内滴入 0.4% 的盐酸奥布卡因滴眼液局部麻醉,然后在结膜染色 15min 后收集结膜上皮细胞,将结膜聚醚砜滤膜分为 2 份置于球结膜上,滤膜保存于 RPMI1640 细胞培养液中,从滤膜中获得细胞后放于冷冻管中,并保存于 -20℃ 备用。泪液采集:使用毛细管采泪法,首先于受检者双眼内眦滴入 2 滴 0.9% 的生理盐水,数次瞬目使泪液与生理盐水充分混合,然后用毛细塑料管(内径 0.3~0.5mm)收集受检者下睑穹窿或外眦处的泪液 100μL,于 -20℃ 保存备测。

1.2.2 试剂与仪器 Trizol 试剂(南京森贝伽生物科技有限公司),RNA 逆转录试剂盒(上海羽喙生物科技有限公司),2×SYBR Green PCR Master Mix 试剂盒[易默(北京)生物技术有限公司],引物(上海韵泰信息科技有限公司),PCR 扩增仪(BIO-RAD)。

1.2.3 FOXO3 水平检测 DE 患者样本中均加入 Trizol 试剂,进行总 RNA 的提取;根据 RNA 逆转录试剂盒将 RNA 反转录为 cDNA,按照 2×SYBR Green PCR Master Mix 试剂盒操作说明进行实时荧光定量 PCR(real-time fluorescent quantitative PCR, qRT-PCR)试验,qRT-PCR 条件:95℃ 初始变性 30s,95℃ 30s,60℃ 30s 和 72℃ 30s,进行 40 个循环。以 GAPDH 为内参,引物序列见表 1。相对表达量按照 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法进行计算。

1.2.4 IL-2 水平检测 IL-2 水平检测采用酶联免疫吸附(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)法,严格按照人 IL-2 ELISA 试剂盒操作说明进行,试剂盒购自上海广锐生物科技有限公司。

1.2.5 临床指标检测 泪膜破裂时间(break-up time, BUT):将荧光素钠溶液均匀涂抹于患者下睑结膜囊中,用蓝光照射并认真观察暴露的角膜,记录瞬目后泪膜上第一次出现破裂点的时间,小于 10s 即为阳性,取 3 次结果的平均值;泪液分泌试验(Schirmer I test, S I t):轻拨患者的下睑,于下睑结膜囊中外 1/3 处放入滤纸,闭眼 5min 后

表1 qRT-PCR引物序列

基因	正向引物 5'-3'	反向引物 5'-3'
FOXO3	GGAAGGGAGGAGGAGGAATG	CTCGGCTCTTCCCTTCAG
GAPDH	GGAGCGAGATCCCTCCAAAT	GGCTGTTCATACACTTCTCATGG

记录滤纸湿润的长度,小于10mm/5min为阳性。角膜荧光素染色(cornea fluorescein staining, CFS):0级即未染色;1级即呈散状点状染色;2级即呈密集状点状染色;3级即片状染色,阳性为2~3级。

1.2.6 治疗方法 所有DE患者均行左氧氟沙星滴眼液和聚乙烯醇滴眼液治疗,均为1滴/次,每天5次,共2wk。

统计学分析:采用SPSS 22.0软件,计数资料以例表示,采用 χ^2 检验;计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)的形式表示,两组间比较行独立样本 t 检验,治疗前后比较采用配对样本 t 检验;采用Pearson相关分析的方法分析DE患者结膜上皮细胞、泪液中FOXO3和IL-2水平的相关性以及FOXO3、IL-2与临床指标的关系, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组受试者一般资料比较 所有患者均完成随访,无失访病例。DE组106例中男36例,女70例,年龄40~61(平均 52.36 ± 4.84)岁。对照组85例中男31例,女54例,年龄40~60(平均 51.61 ± 4.79)岁,两组受试者性别比例、年龄比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2.2 两组受试者结膜上皮细胞及泪液中FOXO3和IL-2水平比较 与对照组相比,DE组患者结膜上皮细胞及泪液中FOXO3水平明显降低,IL-2水平明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 DE患者治疗前后结膜上皮细胞及泪液中FOXO3和IL-2水平比较 与治疗前相比,DE患者治疗后结膜上皮细胞及泪液中FOXO3水平明显上调,IL-2水平明显下调,差异均有统计学意义($P<0.01$),见表3。

2.4 结膜上皮细胞和泪液中FOXO3和IL-2水平的相关性 Pearson相关性分析结果显示,结膜上皮细胞、泪液中FOXO3和IL-2水平均呈显著负相关($r=-0.531, P<0.01; r=-0.469, P<0.01$),图1、2。

2.5 DE患者治疗前后临床指标变化 DE患者治疗后BUT、S I t指标较治疗前上升,CFS指标下降,差异均有统计学意义($P<0.01$),见表4。

2.6 DE患者结膜上皮细胞FOXO3和IL-2水平与临床指标的关系 DE患者结膜上皮细胞FOXO3与BUT、S I t呈正相关,与CFS呈负相关,IL-2与BUT、S I t呈负相关,与CFS呈正相关(均 $P<0.01$),见表5。

2.7 DE患者泪液FOXO3和IL-2水平与临床指标的关系 DE患者泪液FOXO3与BUT、S I t呈正相关,与CFS呈负相关,IL-2与BUT、S I t呈负相关,与CFS呈正相关(均 $P<0.01$),见表6。

3 讨论

随着人们生活环境、生活方式的改变及电子设备的使用率提高,DE的发生率也在不断上升,其具有女性比男性

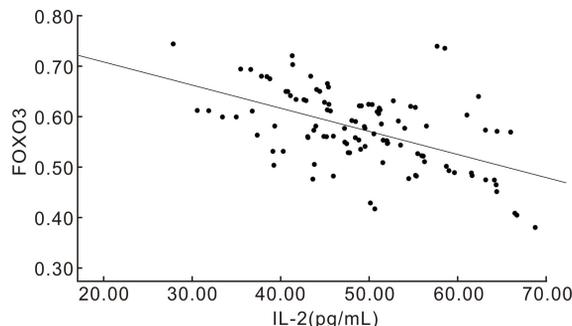


图1 结膜上皮细胞中FOXO3和IL-2水平的相关性。

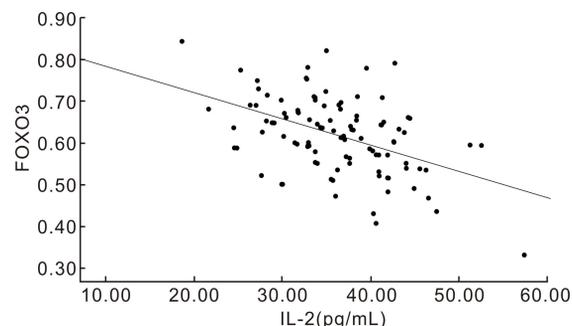


图2 泪液中FOXO3和IL-2水平的相关性。

多,老年人高于青年人的发病特点。DE患者常常感觉眼睛干涩、有异物感、畏光、肿痛等,严重者甚至会引发结膜病变,造成视力低下,给人们的生活带来了许多的不便^[10]。研究表明,DE的发生机制是由多种因素共同造成的,包括氧化应激、炎症、神经功能障碍、细胞凋亡等,其中氧化应激和炎症为DE发病的主要原因^[11-12]。

FOXO3是FOXO家族中的一员,可在细胞核中与DNA结合,人们认为FOXO3是一种长寿基因,存在于机体的多种器官中^[13]。FOXO3从细胞质到细胞核,通过调控相关基因表达而发挥抗氧化应激、调节细胞代谢等重要作用^[14-15]。Chen等^[16]研究表明,视网膜静脉阻塞患者血清中的FOXO3水平较对照组显著降低,且该疾病会促使患者发生全身氧化应激。Li等^[17]研究表明,与年龄相关性白内障患者相比,糖尿病性白内障患者前囊细胞中AMPK依赖性转录因子FOXO3水平受到抑制,同时细胞的自噬活性随之下调,这可能是糖尿病白内障的潜在机制。有研究表明氧化应激与DE的发生密切相关。Liu等^[18]研究发现,糖尿病DE小鼠角膜氧化应激明显增强,且角膜FOXO3水平较对照组显著降低。本研究结果发现,DE组患者结膜上皮细胞及泪液中FOXO3水平较对照组呈低表达,考虑可能与DE发病后氧化应激的增强有关;经过治疗,DE患者FOXO3水平明显上调,且BUT、S I t指标较治疗前明显上升,CFS指标明显下降,与Chen等^[16]、Liu等^[18]研究相似,提示FOXO3参与了DE的发生,经治疗后患者的眼表功能得到了一定的恢复。DE患者结膜上皮细胞、泪液FOXO3水平与BUT、S I t均呈显著

表 2 两组受试者结膜上皮细胞及泪液中 FOXO3 和 IL-2 水平比较

组别	例数	结膜上皮细胞		泪液	
		FOXO3/GAPDH	IL-2 (pg/mL)	FOXO3/GAPDH	IL-2 (pg/mL)
DE 组	106	0.57±0.08	48.73±7.79	0.62±0.09	36.16±5.66
对照组	85	1.03±0.18	29.64±4.86	1.02±0.17	22.43±4.22
<i>t</i>		23.578	19.719	20.861	18.597
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注:对照组:健康体检者。

表 3 DE 患者治疗前后结膜上皮细胞及泪液中 FOXO3 和 IL-2 水平比较

组别	例数	结膜上皮细胞		泪液	
		FOXO3/GAPDH	IL-2 (pg/mL)	FOXO3/GAPDH	IL-2 (pg/mL)
治疗前	106	0.57±0.08	48.73±7.79	0.62±0.09	36.16±5.66
治疗后	106	0.79±0.11	34.37±5.35	0.84±0.12	29.77±4.89
<i>t</i>		15.294	18.895	16.261	9.312
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

表 4 DE 患者治疗前后临床指标变化

组别	例数	BUT (s)	S I t (mm/5min)	CFS (级)
治疗前	106	5.43±1.17	6.37±1.24	2.74±0.62
治疗后	106	9.82±2.03	10.49±2.18	1.67±0.48
<i>t</i>		20.377	18.000	15.565
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01

表 5 DE 患者结膜上皮细胞 FOXO3 和 IL-2 水平与临床指标的关系

指标	FOXO3		IL-2	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
BUT	0.431	<0.01	-0.416	<0.01
S I t	0.457	<0.01	-0.447	<0.01
CFS	-0.469	<0.01	0.424	<0.01

表 6 DE 患者泪液 FOXO3 和 IL-2 水平与临床指标的关系

指标	FOXO3		IL-2	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
BUT	0.421	<0.01	-0.408	<0.01
S I t	0.443	<0.01	-0.429	<0.01
CFS	-0.474	<0.01	0.419	<0.01

正相关,与 CFS 呈显著负相关,提示 FOXO3 可反映 DE 患者病情的严重程度,可能是 DE 临床检测的生物标志物。

IL-2 是由 113 个氨基酸残基组成的糖蛋白,为趋化因子家族中的一员,主要由 T 细胞和树突状细胞产生,参与多种生理和病理过程^[19-20]。Pinto-Fraga 等^[21]研究发现,DE 患者在接受治疗第 22d 后 IL-2 浓度显著下降,并表明 IL-2 可能是治疗 DE 的潜在生物标志物。Chen 等^[22]通过研究 DE 模型小鼠表明,在 DE 急性期 IL-2 的水平有所增加,而在炎症缓解后,IL-2 水平下降到基线水平。Kwon 等^[23]研究发现糖尿病性黄斑水肿患者房水中

IL-2 水平较白内障患者显著升高。本研究中,DE 组患者结膜上皮细胞及泪液中 IL-2 水平表达增加,DE 患者治疗后结膜上皮细胞及泪液中 IL-2 水平较治疗前明显下调,与 Pinto-Fraga 等^[21]、Kwon 等^[23]研究类似,提示 IL-2 参与 DE 发病,且其水平降低可能与患者病情得到缓解有关。DE 患者结膜上皮细胞、泪液 IL-2 与 BUT、S I t 均呈显著负相关,与 CFS 呈显著正相关,提示 IL-2 在 DE 的发生过程中发挥促进作用,有望成为 DE 临床监测及疗效评估的有效参考指标。Pearson 相关性分析结果显示,结膜上皮细胞、泪液中 FOXO3 和 IL-2 水平均呈显著负相关,提示其机制可能为患者机体 FOXO3 水平下降,抗氧化应激作用失效,氧化损伤发生,从而诱发炎症因子的释放,IL-2 水平上升,进而导致 DE 的发生发展。

综上所述,DE 患者结膜上皮细胞及泪液中 FOXO3 水平降低,IL-2 水平升高,二者与患者眼表指标存在密切的联系,可判断 DE 病情的发展状况,有望成为 DE 临床监测及疗效评估的实验室辅助指标。DE 的发病机制复杂,FOXO3、IL-2 在 DE 发病过程中的具体机制尚需在今后的研究中进一步探索,从而为 DE 的防治提供可靠的参考依据。

参考文献

- 1 罗志强,张红升,熊莹. Nrf2/HO-1/NQO1 在干眼症患者结膜上皮细胞及泪液中的表达及意义. 实验与检验医学 2021;39(4):798-801
- 2 陈旭,申颖. SCD-1、LYSC 在干眼症患者结膜上皮细胞及泪液中表达及意义. 内蒙古医科大学学报 2020;42(4):444-448
- 3 黄坚毅,王进,黄燕宁,等. FOXO3 相关信号途径影响细胞自噬的研究进展. 医学综述 2019;25(7):1249-1254
- 4 王欣然,郭辉. 大剂量异体输血对急性淋巴细胞白血病患者血清 IL-2、IL-6、PGE2 水平的影响. 海南医学 2021;32(21):2766-2768
- 5 Ward NC, Lui JB, Hernandez R, et al. Persistent IL-2 receptor signaling by IL-2/CD25 fusion protein controls diabetes in NOD mice by multiple mechanisms. Diabetes 2020;69(11):2400-2413
- 6 Cuellar-Núñez ML, Gonzalez de Mejia E, Loarca-Piña G. Moringa

oleifera leaves alleviated inflammation through downregulation of IL-2, IL-6, and TNF- α in a colitis-associated colorectal cancer model. *Food Res Int* 2021;144:110318

7 Fazil Z, Ten Berge JC, Langerak AW, *et al.* An intraocular inflammatory profile of Rubella associated uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2019;27(3):418-423

8 刘常明, 尹忠贵. 氧化损伤与干眼发病关系的研究. *临床眼科杂志* 2018;26(3):285-287

9 刘祖国. 干眼的临床诊断与治疗亟待规范化和精细化. *中华眼科杂志* 2017;53(9):641-644

10 蒋鹏飞, 黎冬冬, 彭俊, 等. 干眼症患者泪液炎症因子与症状体征相关性研究. *国际眼科杂志* 2020;20(4):699-702

11 唐颖, 田甜, 葛红岩. 干眼症发病机制与发病因素的研究进展. *医学综述* 2019;25(11):2196-2201

12 Roda M, Corazza I, Bacchi Reggiani ML, *et al.* Dry eye disease and tear cytokine levels—a Meta-analysis. *Int J Mol Sci* 2020;21(9):E3111

13 ShiLY, Zhang Y, Zhang J, *et al.* miR-339 is a potential biomarker of coronary heart disease to aggravate oxidative stress through Nrf2/FOXO3 targeting Sirt2. *Ann Palliat Med* 2021;10(3):2596-2609

14 刘文华, 望永鼎, 翟一飞, 等. 人参皂苷 Rg1 介导 PI3K/AKT/FOXO3 通路缓解高糖诱导的肾小球系膜细胞氧化应激反应. *免疫学杂志* 2020;36(4):285-291

15 Deng AQ, Ma LM, Zhou XL, *et al.* FoxO3 transcription factor promotes autophagy after oxidative stress injury in HT22 cells. *Can J*

Physiol Pharmacol 2021;99(6):627-634

16 Chen KH, Hsiang EL, Hsu MY, *et al.* Elevation of serum oxidative stress in patients with retina vein occlusions. *Acta Ophthalmol* 2019;97(2):e290-e295

17 Li JN, Sun QH, Qiu XZ, *et al.* Downregulation of AMPK dependent FOXO3 and TFEB involves in the inhibition of autophagy in diabetic cataract. *Curr Eye Res* 2022;47(4):555-564

18 Liu H, ShengMJ, Liu Y, *et al.* Expression of SIRT1 and oxidative stress in diabetic dry eye. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8(6):7644-7653

19 Wu RH, Li N, Zhao XC, *et al.* Low-dose Interleukin-2:biology and therapeutic prospects in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2020;19(10):102645

20 Kolios AGA, Tsokos GC, Klatzmann D. Interleukin-2 and regulatory T cells in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2021;17(12):749-766

21 Pinto -Fraga J, Enríquez -de -Salamanca A, Calonge M, *et al.* Severity, therapeutic, and activity tear biomarkers in dry eye disease: an analysis from a phase III clinical trial. *Ocul Surf* 2018;16(3):368-376

22 Chen YH, Shao CY, Fan NW, *et al.* The functions of IL-23 and IL-2 on driving autoimmune effector T-helper 17 cells into the memory pool in dry eye disease. *Mucosal Immunol* 2021;14(1):177-186

23 Kwon JW, Jee D. Aqueous humor cytokine levels in patients with diabetic macular edema refractory to anti-VEGF treatment. *PLoS One* 2018;13(9):e0203408