

特异性促炎症消退介质在眼表疾病中的研究进展

贺李娴, 谭 钢

引用: 贺李娴, 谭钢. 特异性促炎症消退介质在眼表疾病中的研究进展. 国际眼科杂志 2022;22(6):946-950

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No. 81100648, 82171031); 湖南省自然科学基金资助项目(No. 2021JJ30620); 湖南省卫生健康委员会科技计划资助项目(No. 20201966)

作者单位: (421001) 中国湖南省衡阳市, 南华大学附属第一医院眼科

作者简介: 贺李娴, 女, 硕士, 主治医师, 研究方向: 角膜病、眼表疾病。

通讯作者: 谭钢, 男, 毕业于中山大学, 博士, 主任医师, 研究方向: 角膜病、眼表疾病. tangang99@hotmail.com

收稿日期: 2021-05-20 修回日期: 2022-04-27

摘要

特异性促炎症消退介质(SPM)是一类由多不饱和脂肪酸代谢产生并介导炎症消退反应的脂质介质。SPM信号分子及其受体在眼表组织与细胞高度表达,共同构成内源性SPM网络,对于维持眼表健康和免疫稳态具有重要作用。近年来研究表明,SPM及其类似物在促进角膜伤口愈合与角膜神经再生的同时,还可抑制角膜移植排斥反应、过敏性结膜炎、微生物角膜炎的免疫炎症反应,并有望成为治疗干眼的潜在性药物靶点,同时为眼表疾病的发病机制研究与临床诊治提供了新的思路。本文将就SPM在维持眼表稳态的重要作用及其在多种眼表疾病中的治疗潜力进行综述。

关键词: 特异性促炎症消退介质; 眼表疾病; 免疫稳态; 炎症反应

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2022.6.12

Research progress of specific pro-resolving mediators in ocular surface diseases

Li-Xian He, Gang Tan

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No.81100648, 82171031); Natural Science Foundation of Hunan Province (No.2021JJ30620); Scientific and Technology Research Projects of Health Commission of Hunan Province (No.20201966)

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang 421001, Hunan Province, China

Correspondence to: Gang Tan. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang 421001, Hunan Province, China. tangang99@hotmail.com

Received: 2021-05-20 Accepted: 2022-04-27

Abstract

• Specific pro-resolving mediators (SPM) are a class of lipid mediators that trigger and orchestrate the resolution of inflammation, which formed in cells by the metabolism of polyunsaturated fatty acids. SPM pathway and receptors are highly expressed in ocular surface, and constitute endogenous SPM networks which are important for maintaining ocular surface health and immune homeostasis. Recent evidence indicates that SPM and their analogs are essential mediators in promoting corneal wound healing, corneal nerve regeneration, and inhibiting the immune inflammatory response of corneal transplant rejection, allergic conjunctivitis and microbial keratitis. In addition, they are potential therapeutic drug targets of dry eye disease, and provide novel insight on the research and treatment of ocular surface diseases. Here, we will review and discuss evidence for SPM as important endogenous regulators of ocular surface health and disease and their therapeutic potential.

• **KEYWORDS:** specific pro-resolving mediators; ocular surface disease; immune homeostasis; inflammatory response

Citation: He LX, Tan G. Research progress of specific pro-resolving mediators in ocular surface diseases. *Guji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022;22(6):946-950

0 引言

多不饱和脂肪酸是哺乳动物细胞膜的主要成分,包括花生四烯酸(arachidonic acid, AA)、二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid, EPA)、二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA)与二十二碳五烯酸(docopentaenoic acid, DPA)。这些多不饱和脂肪酸可被环氧合酶(cyclooxygenase, COX)、脂氧合酶(lipoxygenase, LOX)和单加氧酶(CYP450)代谢分解为一系列具有高度生物活性的含氧脂质介质,在炎症过程中发挥限制炎症强度、促进炎症消退的作用。这类能够调控炎症消退反应介质被统称为内源性特异性脂质(specialized pro-resolving mediators, SPM)。至今已发现的SPM主要包括脂氧素(lipoxin, LX)、消退素(resolvin, RvE)、保护素(protectin)及Maresins(MaR)四大家族。多不饱和脂肪酸衍生的SPM通过与特定的G蛋白偶联受体结合,调控细胞因子和趋化因子的释放,限制免疫细胞浸润与激活,从而促进炎症的消退,使机体恢复稳态,共同构成内源性SPM网络^[1-2]。研究表明,SPM在维持眼表健康与免疫稳态方面起着关键的作用^[3-5]。此外,SPM及其类似物还参与角膜伤口愈合、角膜移植排斥反应、过敏性结膜炎、感染性角膜

炎及干眼(dry eye disease, DED)等一系列眼表疾病的发病过程,成为调节眼表免疫反应、消除急性炎症、促进角膜伤口愈合与神经再生的关键信号分子与药物治疗靶点^[6-11]。本文将集中阐述 SPM 对于维持眼表稳态的重要性及 SPM 在多种眼表疾病中的治疗潜力。

1 内源性 SPM 网络在眼表组织和细胞的表达

1984年, Serhan 等^[12]首次报道了 SPM 家族中的第 1 个成员脂氧素 A4(lipoxin A4, LXA4), 之后 Gronert 等^[13]于 2005 年在角膜表面鉴定出脂氧素 A4(LXA4)与神经保护素 D1(neuroprotectin D1, NPD1), 并证实角膜上皮细胞是健康角膜内源性 SPM 的主要来源, 而角膜上皮缺损则出现 LXA4 和 NPD1 在角膜组织的表达缺失, 表明 LXA4 和 NPD1 等内源性 SPM 在维持眼表健康与角膜的完整性方面起重要作用。

已经证实, 产生 SPM 的酶在角膜上皮细胞和免疫细胞中高度表达。SPM 的产生大多依赖于 LOX 酶, 有三种主要的 LOX 酶(5-LOX、15-LOX 和 12-LOX)。其中, 5-LOX 和 15-LOX 催化多不饱和脂肪酸底物的氧化反应从而生成一系列 SPM。体内大多数部位的中性粒细胞、嗜酸性粒细胞和巨噬细胞都高度表达 5-LOX。眼部的几种细胞(如视网膜星形胶质细胞、间充质基质细胞与角膜上皮细胞等)均存在 5-LOX 的表达^[14-15]。其中, 角膜上皮细胞和视网膜星形胶质细胞同时表达 5-LOX 和 15-LOX 酶^[13]。

同时, SPM 的特异性受体(如 LXA4, RvD1 和 RvE1 的受体)表达于眼表微环境中常驻或浸润的细胞表面, 包括上皮细胞、杯状细胞、中性粒细胞、巨噬细胞和效应性 T 细胞^[16-18]。LXA4(AA 衍生而来)和 RvD1(DHA 衍生而来)两者拥有相同的受体 FPR2/ALX, 在健康的角膜、结膜和视网膜以及淋巴细胞、巨噬细胞、中性粒细胞和树突状细胞中都有表达^[16-17]。RvE1(EPA 衍生而来)尚未在动物或人的眼表或泪液中发现, 但发现其受体 ChemR23 在角膜上皮细胞、角膜基质细胞和浸润的白细胞中有表达^[18]。保护素, Maresins(DHA 和 DPA 衍生而来)对应的 G-蛋白偶联受体在小鼠和人类的其他部位有表达, 有学者推测这些受体可能由眼表局部或浸润的淋巴细胞和中心粒细胞所表达。

2 SPM 在维持眼表健康与免疫稳态中的作用

眼表微环境中适度的炎症反应与免疫稳态对于维持视功能和保护视力具有重要作用。眼表微环境中不同的组织细胞成分(角膜、结膜和泪腺等组织细胞)在维持眼表健康方面发挥着各自独特的作用, 而一旦细胞功能异常或失调则会导致持续的眼表炎症, 对眼表组织造成炎症损伤, 最终导致视力丧失。SPM 作为眼表炎症反应控制与消退的关键信号分子, 参与了角膜上皮再生、角膜损伤后血管生成、泪液产生等关键病理生理过程。

2.1 角膜上皮再生 角膜上皮再生是维持眼表稳态的重要机制。角膜缘干细胞通过向心迁移至角膜中心来代替脱落的角膜上皮细胞。当角膜上皮受损时, 位于角膜之外的中性粒细胞会在几小时内渗透到角膜基质中, 参与角膜伤口的正常修复过程。而在角膜上皮擦伤的动物模型中,

预先清除中性粒细胞则显著延迟了角膜上皮的再上皮化和伤口愈合^[13,19]。研究发现, 雌性小鼠和雌二醇处理的雄性小鼠的角膜伤口愈合延迟, 可能与雌激素抑制 LXA4 的生成而下调角膜中性粒细胞反应和再上皮化有关^[20]。局部使用 LXA4 可促进女性患者角膜的伤口愈合, 同时接受雌二醇治疗亦有利于男性患者角膜伤口的恢复与愈合^[20]。这些研究表明, 急性角膜创伤愈合反应的性别差异可能与角膜 SPM 的作用有关。

2.2 角膜损伤后新生血管生成 角膜内源性 LXA4 在调节角膜损伤后新生血管生成中具有重要作用。内源性 5-LOX 和 15-LOX 是 LXA4 合成的关键酶。在慢性眼部炎症模型中, 5-LOX 或 15-LOX 的基因缺失可促进角膜新生血管化, 表明角膜内源性 LXA4 参与调节炎症新生血管生成, 局部使用 LXA4 治疗 LOX 基因敲除小鼠可减轻小鼠角膜的新生血管生成^[21]。此外, 在缝线法诱导的角膜新生血管小鼠模型中, LXA4 类似物 ATLa 与消退素(RvD1 与 RvE1)也可抑制角膜的新生血管生成^[16,21]。

2.3 泪液产生 泪液分泌是维持眼表健康的关键环节。健康志愿者的泪液中有大量的 SPM 及其前体被检出^[22]。研究者利用脂质代谢组学, 在 12 名健康志愿者的泪液中检测到了较高浓度的 AA 衍生脂质(LXA4, 15-epi LXA4、前列腺素 PG)以及 DHA 衍生脂质(RvD1、RvD2 和 RvD5)^[22]。在小鼠模型中, 泪腺可以产生大量的 LXA4^[23], 但目前尚不能明确泪液中 SPM 的组织来源(包括角膜上皮细胞、泪腺、睑板腺或结膜等)。

3 SPM 在眼表疾病的治疗作用

3.1 角膜伤口愈合 角膜组织持续暴露于外界环境中, 易受到各种理化因素的刺激与伤害。在眼外伤、某些合并疾病(糖尿病等)及接受眼部手术(LASIK 屈光手术和角膜移植等)的人群, 角膜擦伤的发生率更高, 角膜伤口的愈合与治疗一直是困扰临床眼科医生的难题。多项体外模型研究表明, SPM 治疗对角膜上皮细胞产生直接的保护作用, 能促进角膜上皮细胞的伤口愈合。在人角膜上皮细胞体外划痕实验中, Zhang 等^[6]发现消退素 RvE1 可以促进角膜上皮层的伤口愈合, 其保护效应可能与表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)密切相关; Wang 等^[20]研究亦表明脂氧素 LXA4 可促进了角膜上皮细胞的迁移, 并逆转雌二醇导致的角膜炎症与再上皮化延迟。同样在兔角膜上皮细胞, 研究证实表皮生长因子可诱导脂氧素 LXA4 产生, 进而促进兔角膜上皮细胞的增殖、迁移与愈合。

多项动物模型证实, SPM 在角膜伤口愈合过程中起关键性作用。角膜损伤后, 中性粒细胞是第一批渗入角膜基质的效应细胞。由于中性粒细胞高表达 5-LOX, 因此能够扩增或启动多个 SPM 的形成, 在调节下游免疫反应与后续炎症消退过程中发挥重要作用。研究表明, 中性粒细胞对角膜伤口的正常愈合至关重要。在角膜热灼伤和角膜上皮剥离等急性角膜擦伤小鼠模型, 眼表局部应用脂氧素 LXA4 或神经保护素 NPD1 滴眼液可显著增加中性粒细胞的浸润, 促进角膜伤口愈合^[13]。Wang 等^[20]发现雌性小鼠角膜上皮伤口愈合延迟, 与角膜上皮中脂氧素合成酶 15-LOX 的低表达及脂氧素 LXA4 形成减少有关, 而

LXA4 滴眼则显著改善雌二醇导致的角膜上皮伤口愈合延迟,表明角膜伤口愈合的性别差异与雌二醇对上皮中性粒细胞 15-LOX/LXA 脂质回路的选择性调节有关。除中性粒细胞外,角膜上皮损伤期间大量的嗜酸性粒细胞亦被募集到角膜组织中。Ogawa 等^[24]研究发现,与野生型小鼠相比,嗜酸性粒细胞缺乏的小鼠与嗜酸性粒细胞 12/15-LOX 条件性敲除的小鼠均出现角膜伤口愈合延迟,表明嗜酸性粒细胞表达的 12/15-LOX 脂质回路与角膜损伤修复密切相关。此外,角膜上皮细胞表达 LXA4、RvD1 和 RvE1 等对应的 G-蛋白偶联受体(FPR2/ALX 和 ChemR23)^[16],然而还需要进一步的研究来确定调控角膜上皮细胞迁移、增殖的分子机制和信号转导途径。

3.2 角膜神经再生 角膜是人体内神经分布最多的组织,而角膜神经则是维持眼表健康与微环境稳态的关键成分之一。在某些病理情况下(衰老、糖尿病眼病、黄斑变性、DED 及屈光手术等),角膜神经病变往往导致角膜感觉受损、疼痛敏感度降低、角膜感染风险增加、伤口愈合延迟甚至角膜溃疡穿孔。最近在视网膜神经节细胞和原代皮层神经元中发现了 SPM 受体(ALX/FPR2),表明 SPM 可以与神经细胞直接作用^[14]。多项动物实验表明,神经保护素 NPD1 具有促进角膜神经再生的作用对大脑和视网膜具有神经保护作用^[13]。NPD1 局部滴眼还可促进小鼠屈光手术后及兔板层角膜切除术后角膜和基质神经损伤的神经再生^[25]。色素上皮衍生因子(pigment epithelial-derived factor, PEDF)是一种作用广泛的分泌蛋白,具有抗新生血管、神经营养及神经保护功能。近年来研究发现, PEDF 可由受损的角膜上皮细胞通过自分泌途径产生, PEDF 能刺激 DHA 的生成,继而通过 15-LOX 促进 NPD1 的生物合成。研究发现,在板层角膜切除术后,联合应用 PEDF 和 DHA 滴眼可刺激 NPD1 的产生,增加神经密度并促进角膜上皮细胞的增殖。在糖尿病小鼠模型中, PEDF 和 DHA 联合治疗可显著增加角膜损伤后的角膜神经再生、敏感性和泪液分泌量,还并通过选择性募集 2 型巨噬细胞至伤口周围来加速角膜伤口愈合^[26]。单独应用消退素 RvD1 通过作用其受体 FPR2/ALX 途径刺激糖尿病小鼠角膜神经生长^[27]。Pham 等^[8]报道了衍生于 DHA 的新型 RvD6 立体异构体 RvD6si 滴眼液可通过调节三叉神经的基因表达(上调转录组 Rictor, mTORC2 等与轴突生长相关转录基因的表达,下调与神经病理性疼痛相关转录基因的表达),从而促进损伤后的角膜神经再生与角膜伤口愈合和功能恢复,减轻神经病理性疼痛。因此,这些研究为 DHA 来源的 SPM 网络作为治疗角膜糖尿病神经病变和刺激神经再生的潜在局部疗法提供了充足的证据。以上研究表明, NPD1、RvD1 等 SPM 可以促进基质和角膜神经损伤后的神经再生,然而 SPM 如何促进神经再生和功能活性的分子机制有待进一步研究。

3.3 角膜移植排斥反应 角膜移植术是治疗终末期角膜疾病的常用方式,虽然角膜移植的成功率较其它器官移植高,但是术后排斥仍然是手术失败的主要原因。即使积极使用抗排斥药物干预,临床上仍可见大量移植后排斥病例。移植受体角膜植床的微环境改变,如角膜炎症刺激及

新生血管化等,都成为角膜移植排斥的危险因素,术后排斥几率达到 50%。有证据表明,SPM 预处理可以提高供体角膜保存期间移植植物活性,从而减少移植植物排斥反应的发生率。He 等^[7]改良了人角膜供体移植物的保存方法,发现移植植物在脂氧素衍生物 15-epi LXA4 的 DMEM/F-12 培养液预先保存过夜(然后再转移至 Optisol-GS 角膜保存液),与安慰剂对照组相比,移植植物存活率提高了 36%~56%,同时移植植物角膜上皮细胞的增殖活性增加了近 3 倍。在小鼠角膜移植模型, Hua 等^[17]发现在移植后即刻和移植后 7d 静脉注射消退素 RvD1a(1 μ g/mL),可显著降低受体 T 细胞的同种异体致敏反应,抑制移植植物 T 细胞浸润及炎性血管生成,从而提高了移植物的存活率。尽管体内体外实验均证实 SPM 具有抑制同种异体免疫反应、提高移植植物存活率的潜力,但尚需更多的临床与基础研究进一步证实其保护作用。

3.4 结膜炎 结膜炎是一种常见的眼表疾病,其病因包括病毒或细菌感染、过敏或自身免疫性因素。在过敏性结膜炎中,杯状细胞功能异常和黏蛋白分泌失调与结膜炎眼部病理损伤密切相关;而结膜黏蛋白的分泌又与肥大细胞脱颗粒后组胺刺激杯状细胞内的钙离子释放有关。研究表明,SPM 具有维持正常黏蛋白分泌稳态的功能。体外研究表明,在大鼠和人结膜杯状细胞中,多种 SPM(包括 LXA4、RvD1、RvD2 和 RvE1),可以下调组胺触发的钙信号及其他信号通路,抑制黏蛋白分泌^[28-29]。此外,结膜杯状细胞表达 LXA4/RvD1 的受体(FPR2/ALX)和 RvE1 的受体(ChemR23)受体^[30]。动物实验亦表明,SPM 局部滴眼可显著改善卵清蛋白诱导的小鼠过敏性结膜炎症状,如减少杯状细胞黏蛋白分泌、降低结膜免疫细胞(CD4⁺T 细胞、CD11b⁺髓样细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞与单核细胞等)的数量^[9]。在病毒性结膜炎小鼠模型中,发现眼睑结膜中存在脂氧酶 5-LOX 的高表达,而 5-LOX 抑制剂抑制半胱氨酰白三烯的分泌并减轻结膜病理损伤^[31]。

3.5 感染性角膜炎 SPM 在治疗眼表病原体感染性疾病方面具有积极的作用。相比传统的抗生素或免疫抑制剂治疗,SPM 作为一种治疗眼部感染的新途径,可抑制白细胞的黏附、迁移与激活,增强巨噬细胞对细菌和凋亡的中性粒细胞的吞噬作用,促进眼表抗菌肽的形成,从而减轻破坏性感染性炎症、防止角膜混浊和瘢痕形成、提高局部抗生素疗效和增强眼表天然免疫防御能力。SPM 已被证明能减少病毒感染后的眼表损伤。单纯疱疹病毒 1 型(HSV-1)感染会导致角膜知觉受损,严重时会导致角膜溃疡、融化和穿孔。局部应用 RvE1 类似物(RX-10005)可显著减少角膜中 T 细胞和中性粒细胞的浸润抑制,从而抑制 HSV-1 感染后角膜新生血管的形成、减轻基质角膜炎,改善病毒感染后的角膜病理损伤^[10]。铜绿假单胞菌是一种临床上常见的条件致病菌,也是配戴隐形眼镜及眼科术后细菌性角膜炎的常见致病菌。眼部铜绿假单胞菌感染可诱导强烈的角膜上皮炎性反应和 PGE2 的释放,从而导致眼表的永久性损伤。在细菌脂多糖或灭活的铜绿假单胞菌诱导的小鼠细菌性角膜炎模型,在造模前后局部应用 RvE1 可减轻角膜基质厚度,抑制局部中性粒细胞的

浸润以及细胞因子(CXCL1、肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素-1 β 等)的生成^[10];局部应用LXA4可抑制角膜中性粒细胞浸润与CXCL1水平从而缓解角膜炎症,同时促进角膜上皮的伤口愈合,增加83%的再上皮化^[32]。表明SPM作为辅助治疗可以潜在地抑制眼部微生物感染的病原性炎症,同时还可促进组织再生。

3.6 DED DED是一种多因素疾病,目前全球约有2000万人罹患DED,也是当前最常见的眼表疾病之一。DED的病因很广,危害较大,可引起眼睛不适、疲劳和视力障碍,严重影响工作效率和生活质量,甚至可因发生角膜溃疡或瘢痕致盲,给个人以及社会带来巨大的负担。大量的动物实验表明,SPM或内源性SPM系统在免疫驱动的DED中具有保护作用,是治疗DED的行之有效的办法^[23,33-34]。在东莨菪碱联合干燥通风诱导的经典小鼠DED模型,消退素RvE1的类似物(RX-10001)滴眼预处理可降低DED小鼠角膜通透性,维持杯状细胞的密度^[33],还可增加了泪液分泌量,促进了角膜上皮屏障完整性,降低COX-2的表达,并抑制了CD4⁺T细胞和巨噬细胞的浸润^[34]。LXA4的下调与雌性小鼠DED的发生密切相关。最近的一项研究发现,DHA饮食不足3mo既可显著加重雌鼠DED症状,而补充DHA可改善DHA缺乏饮食的雌性DED症状,其机制与DHA上调Treg细胞的数量,减少引流淋巴结中Th1和Th17效应细胞有关^[23]。同时,DHA还可上调引流淋巴结和角膜缘中性粒细胞15-LOX的表达,导致局部LXA4水平升高;而位于引流淋巴结的中性粒细胞数量减少和LXA4形成障碍已被证实为一种性别特异性反应,参与T效应细胞功能反应并导致雌性小鼠DED^[11]。由此可见,性别特异性的淋巴结LXA4回路的下调与雌性DED的扩增有关。在小鼠干燥综合征相关的DED模型中,RvD1全身用药可减轻局部炎症细胞的渗出,改善小鼠的唾液分泌功能^[35]。除了眼表疾病外,RvE1和RvE1类似物(RX-10001)在其他器官系统疾病中的保护作用也得到广泛证实^[36]。近年来,RX-10045作为眼科药物的安全性和有效性,在DED、白内障手术后的眼表炎症的局部治疗亦得到证实^[37]。

泪液中的SPM还有望成为DED的生物标志物。研究发现,人体泪液中亦存在SPM。English等^[22]利用脂质组学在健康志愿者的泪液中检测到了较高浓度的脂氧素(LXA4、15-epi LXA4)与消退素(RvD1、RvD2和RvD5)。同时在男性志愿者的泪液中消退素浓度更高,而脂氧素(LXA4和15-epi LXA4)在女性眼泪中表达更为丰富,表明SPM在泪液的表达存在一定的性别差异。然而,当前有关DED泪液中SPM检测分析的报道尚不多,但SPM在DED疾病诊断生物标志物方面仍具有一定的潜力。

4 前景与展望

SPM与眼表健康和免疫稳态息息相关,且在眼表疾病中的治疗价值日益凸显,SPM及其类似物在调节眼表免疫反应、促进眼表炎症消退、促进角膜伤口愈合与神经再生等方面,展示出广阔的应用前景。目前已开发了以SPM的结构类似物用于DED的临床治疗,但较真正投入临床应用还要克服诸多挑战,仍需要大规模多中心的临床

试验来佐证。未来我们期待更多的SPM新成员或生物活性稳定的类似物,从内源性抗炎消退机制角度来解释眼表疾病的发病机制,应用于常见眼表疾病(尤其角膜创伤、眼表感染及DED等)的治疗中。

参考文献

- 1 Basil MC, Levy BD. Specialized pro-resolving mediators: endogenous regulators of infection and inflammation. *Nat Rev Immunol* 2016;16(1): 51-67
- 2 张武霞, 庄智彬, 郭淑珍, 等. 特异性促炎症消退介质结构与功能研究进展. *免疫学杂志* 2020;36(5):432-441
- 3 Wei J, Gronert K. The role of pro-resolving lipid mediators in ocular diseases. *Mol Aspects Med* 2017;58:37-43
- 4 Flitter BA, Fang XH, Mathay MA, et al. The potential of lipid mediator networks as ocular surface therapeutics and biomarkers. *Ocul Surf* 2021;19:104-114
- 5 Dartt DA, Hodges RR, Serhan CN. Immunoresolvent resolvin D1 maintains the health of the ocular surface. *Adv Exp Med Biol* 2019;1161: 13-25
- 6 Zhang F, Yang H, Pan Z, et al. Dependence of resolvin-induced increases in corneal epithelial cell migration on EGF receptor transactivation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(11):5601-5609
- 7 He JC, Kakazu AH, Bazan NG, et al. Aspirin-triggered lipoxin A4 (15-epi-LXA4) increases the endothelial viability of human corneas storage in Optisol-GS. *J Ocul Pharmacol Ther* 2011;27(3):235-241
- 8 Pham TL, Bazan HEP. Docosanoid signaling modulates corneal nerve regeneration; effect on tear secretion, wound healing, and neuropathic pain. *J Lipid Res* 2021;62:100033
- 9 Saban DR, Hodges RR, Mathew R, et al. Resolvin D1 treatment on goblet cell mucin and immune responses in the chronic allergic eye disease (AED) model. *Mucosal Immunol* 2019;12(1):145-153
- 10 Lee JE, Sun Y, Gjorstrup P, et al. Inhibition of corneal inflammation by the resolvin E1. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(4):2728-2736
- 11 Gao Y, Su J, Zhang YB, et al. Dietary DHA amplifies LXA4 circuits in tissues and lymph node PMN and is protective in immune-driven dry eye disease. *Mucosal Immunol* 2018;11(6):1674-1683
- 12 Serhan CN, Nan CA. Lipid-derived mediators in endogenous anti-inflammation and resolution: lipoxins and aspirin-triggered 15-epi-lipoxins. *Sci World J* 2002;2:169-204
- 13 Gronert K, Maheshwari N, Khan N, et al. A role for the mouse 12/15-lipoxygenase pathway in promoting epithelial wound healing and host defense. *J Biol Chem* 2005;280(15):15267-15278
- 14 Livne-Bar I, Wei J, Liu HH, et al. Astrocyte-derived lipoxins A4 and B4 promote neuroprotection from acute and chronic injury. *J Clin Invest* 2017;127(12):4403-4414
- 15 Alaseem AM, Madiraju P, Aldebeyan SA, et al. Naproxen induces type X collagen expression in human bone-marrow-derived mesenchymal stem cells through the upregulation of 5-lipoxygenase. *Tissue Eng Part A* 2015;21(1-2):234-245
- 16 Jin YP, Arita M, Zhang Q, et al. Anti-angiogenesis effect of the novel anti-inflammatory and pro-resolving lipid mediators. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(10):4743-4752
- 17 Hua J, Jin YP, Chen YH, et al. The resolvin D1 analogue controls maturation of dendritic cells and suppresses alloimmunity in corneal transplantation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(9):5944-5951
- 18 Flak MB, Koenis DS, Sobrino A, et al. GPR101 mediates the pro-resolving actions of RvD5n-3 DPA in arthritis and infections. *J Clin Invest* 2020;130(1):359-373
- 19 Li ZJ, Burns AR, Smith CW. Two waves of neutrophil emigration in

response to corneal epithelial abrasion: distinct adhesion molecule requirements. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47(5):1947-1955

20 Wang SB, Hu KM, Seamon KJ, et al. Estrogen negatively regulates epithelial wound healing and protective lipid mediator circuits in the cornea. *FASEB J* 2012;26(4):1506-1516

21 Leedom AJ, Sullivan AB, Dong BY, et al. Endogenous LXA4 circuits are determinants of pathological angiogenesis in response to chronic injury. *Am J Pathol* 2010;176(1):74-84

22 English JT, Norris PC, Hodges RR, et al. Identification and profiling of specialized pro-resolving mediators in human tears by lipid mediator metabolomics. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2017;117:17-27

23 Gao Y, Min K, Zhang YB, et al. Female-specific downregulation of tissue polymorphonuclear neutrophils drives impaired regulatory T cell and amplified effector T cell responses in autoimmune dry eye disease. *J Immunol* 2015;195(7):3086-3099

24 Ogawa M, Ishihara T, Isobe Y, et al. Eosinophils promote corneal wound healing via the 12/15-lipoxygenase pathway. *FASEB J* 2020;34(9):12492-12501

25 Cortina MS, He JC, Russ T, et al. Neuroprotectin D1 restores corneal nerve integrity and function after damage from experimental surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(6):4109-4116

26 He JC, Pham TL, Kakazu A, et al. Recovery of corneal sensitivity and increase in nerve density and wound healing in diabetic mice after PEDF plus DHA treatment. *Diabetes* 2017;66(9):2511-2520

27 Zhang Z, Hu X, Qi X, et al. Resolvin D1 promotes corneal epithelial wound healing and restoration of mechanical sensation in diabetic mice. *Mol Vis* 2018;24:274-285

28 Li D, Hodges RR, Jiao J, et al. Resolvin D1 and aspirin-triggered resolvin D1 regulate histamine-stimulated conjunctival goblet cell secretion. *Mucosal Immunol* 2013;6(6):1119-1130

29 Lippstad M, Hodges RR, Utheim TP, et al. Resolvin D1 increases mucin secretion in cultured rat conjunctival goblet cells via multiple signaling pathways. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(11):4530-4544

30 Hodges RR, Li D, Shatos MA, et al. Lipoxin A₄ activates ALX/FPR2 receptor to regulate conjunctival goblet cell secretion. *Mucosal Immunol* 2017;10(1):46-57

31 Musiyenko A, Correa L, Stock N, et al. A novel 5-lipoxygenase-activating protein inhibitor, AM679, reduces inflammation in the respiratory syncytial virus-infected mouse eye. *Clin Vaccine Immunol* 2009;16(11):1654-1659

32 Biteman B, Hassan IR, Walker E, et al. Interdependence of lipoxin A₄ and heme-oxygenase in counter-regulating inflammation during corneal wound healing. *FASEB J* 2007;21(9):2257-2266

33 de Paiva CS, Schwartz CE, Gjørstrup P, et al. Resolvin E1 (RX-10001) reduces corneal epithelial barrier disruption and protects against goblet cell loss in a murine model of dry eye. *Cornea* 2012;31(11):1299-1303

34 Li N, He JC, Schwartz CE, et al. Resolvin E1 improves tear production and decreases inflammation in a dry eye mouse model. *J Ocul Pharmacol Ther* 2010;26(5):431-439

35 Dean S, Wang CS, Nam K, et al. Aspirin Triggered Resolvin D1 reduces inflammation and restores saliva secretion in a Sjögren's syndrome mouse model. *Rheumatology (Oxford)* 2019; 58(7):1285-1292

36 Serhan CN. Discovery of specialized pro-resolving mediators marks the dawn of resolution physiology and pharmacology. *Mol Aspects Med* 2017;58:1-11

37 Hesselink JM, Chiosi F, Costagliola C. Resolvins and aliamides: lipid autacoids in ophthalmology - what promise do they hold? *Drug Des Devel Ther* 2016;10:3133-3141