

## 干眼与神经调节异常相关研究进展

赵展琳 综述 傅瑶 范先群 审校

上海交通大学医学院附属第九人民医院眼科 上海市眼眶病眼肿瘤重点实验室 200011

通信作者:范先群,Email:fanxq@sjtu.edu.cn

**【摘要】** 干眼发病机制十分复杂,趋于一种多因素共同参与的恶性循环机制。泪液分泌受交感神经与副交感神经系统共同调控,神经纤维末梢分泌神经递质、神经肽,参与维系眼表稳态。因此神经调节异常可致泪液分泌异常、眼表稳态失衡,进而引起干眼。同时,干眼患者泪膜持续异常可损伤眼表正常修复机制,使眼表和泪腺处于一种慢性炎症状态。干眼患者角膜对温度变化和机械刺激敏感,眼痛症状可能与慢性炎症影响角膜疼痛传导通路有关。目前,活体激光扫描共聚焦显微镜、角膜知觉测量仪等仪器可评估干眼患者角膜神经形态及功能状况。使用神经相关因子营养角膜,通过刺激神经或相关受体促进泪液分泌等方法有助于完善干眼的综合治疗。本文就神经调节、神经感受异常与干眼的联系进行综述。

**【关键词】** 干眼;泪膜;眼表;角膜神经;角膜知觉;活体激光扫描共聚焦显微镜

**基金项目:** 国家自然科学基金项目(81770888);上海市科委基础研究项目(19JC1411703),上海市科委科技成果转化和产业化项目(17411963800);上海交通大学医学院“高峰高原计划—研究型医师”项目(20161421);上海市重点实验室资助项目(17DZ2260100)

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2020.03.014

### Association between neurosensory abnormalities and dry eye

Zhao Zhanlin, Fu Yao, Fan Xianqun

Department of Ophthalmology, Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai Key Laboratory of Orbital Diseases and Ocular Oncology, Shanghai 200011, China

Corresponding author: Fan Xianqun, Email: fanxq@sjtu.edu.cn

**【Abstract】** Dry eye affects a large number of people worldwide. A vicious cycle involving multiple factors tends to be implicated in its pathophysiology. Tear secretion is regulated by the sympathetic and parasympathetic nervous systems. Corneal nerve fibers secrete neurotransmitters and neuropeptides, which together participate in the maintenance of ocular surface homeostasis. Abnormal neuromodulation can cause abnormal tear secretion and a disruption of ocular surface homeostasis, leading to dry eye. The persistent abnormal tear film in dry eye can damage the normal repair system of ocular surface and leave the ocular surface and the lacrimal gland in a chronic inflammatory state. The cornea in dry eye patients is more sensitive to temperature change and mechanical stimulation than in healthy individuals. Symptomatic eye pain may be related to the effect of chronic inflammation on the corneal pain signal pathway. *In vivo* confocal microscopy and corneal esthesiometry can be used to evaluate the corneal nerve morphology and function in dry eye patients. This may lead to a more comprehensive treatment of dry eyes through the use of nerve related factors to nourish the cornea and the stimulation of neural pathways or related neural receptors to increase tear secretion. This study reviewed the relationship between neurosensory abnormalities and dry eye.

**【Key words】** Dry eye; Tear film; Ocular surface; Corneal nerves; Corneal sensitivity; *In vivo* confocal microscope

**Fund program:** National Nature Science Foundation of China (81770888); The Basic Research Project of Shanghai Science and Technology Commission (19JC1411703); The Shanghai Science and Technology Commission-Transformation and Industrialization of Scientific and Technological Achievements Program (17411963800); The Shanghai Municipal Education Commission-Gaofeng Clinical Medicine Program (20161421); Shanghai Key Laboratory Support Program (17DZ2260100)

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2020.03.014

干眼在全球的患病率为 5%~50%, 而来自东南亚的流行病学研究显示干眼的患病率达 20.0%~52.4%<sup>[1]</sup>。目前干眼的发病机制尚未完全阐明, 趋向于一种多因素共同参与的恶性循环机制<sup>[2]</sup>。任何影响泪膜完整性和正常功能的环节, 都可能造成眼表稳态失衡, 从而造成眼干、眼痒、异物感、畏光、视疲劳、对外界刺激敏感等多种眼部症状, 对患者视力、生活质量、工作效率、精神和生理上都有影响。国际干眼小组 (Dry Eye Workshop, DEWS) 于 2017 年更新了干眼的定义, 首次将神经调节异常列入其中<sup>[3]</sup>。理解神经调节异常在干眼中的作用以及干眼对神经感受功能的影响对解释这些问题起到重要作用。

## 1 神经调控异常可能参与干眼形成

### 1.1 神经调控泪液分泌异常对干眼的影响

泪膜由水样层、脂质层和黏蛋白层三层结构组成。水样层占比达 98%, 副泪腺维持基础泪液的分泌, 主泪腺则在受刺激时反射性产生泪液。正常的眼表和泪腺均由丰富的神经支配, 通过完整的角膜-三叉神经-脑干-面神经-泪腺反射环路完成泪液的分泌。眼表受刺激后, 角膜或结膜的传入神经将信号传入三叉神经感觉核, 通过上行通路将刺激信号传入大脑皮层, 同时经由脑干中的上泌涎核, 引起面神经中支配泪腺的副交感神经兴奋, 刺激泪腺的腺泡细胞和管样上皮细胞分泌水样物质<sup>[4]</sup>。同时, 泪腺副交感节前纤维也发出功能支到达睑板腺, 以调控分泌脂质成分。脂质成分主要包括胆固醇、甘油三酯等非极性物质, 起到减少泪液蒸发、稳定泪膜的作用<sup>[5]</sup>。此外, 情感因素可引起交感神经兴奋, 去甲肾上腺素可有效刺激泪腺分泌蛋白质、水和电解质, 产生泪液。黏蛋白层主要由结膜杯状细胞分泌的黏蛋白构成, 有助于泪膜与角膜上皮的黏附<sup>[6]</sup>。黏蛋白层的形成亦受神经调控。交感神经与副交感神经广泛地分布于杯细胞的基底侧。副交感神经分泌的胆碱能激动剂或血管活性肠肽可促进糖类聚合物分泌<sup>[7]</sup>。嘌呤受体 P2Y<sub>2</sub> 的激活则可促进结膜杯状细胞分泌黏蛋白, 同时调节结膜上皮分泌水和电解质<sup>[8]</sup>。

上述反射环路中任一环节异常均可导致泪液分泌的异常。Rios 等<sup>[9]</sup>发现 MRL/MpJ-Fas<sup>br</sup> 小鼠随着年龄增长, 神经递质分泌功能早期就出现异常, 出现干燥综合征的症状, 这提示了基因多样性可使信号通路相关蛋白功能存在差异, 因而一部分人更容易出现干眼。同时, 副交感神经受体阻断剂, 如吩噻嗪、抗组胺药、三环类抗抑郁药、阿托品等抗胆碱能药物, 阻碍了乙酰胆碱与 M3 毒蕈碱型受体结合从而阻断了通路, 导致泪液分泌明显下降, 出现干眼。Burgalassi 等<sup>[10]</sup>研究发现, 连续每天使用 1% 阿托品滴眼液, 可使新西兰白兔出现角膜荧光染色增强, Schirmer 试验 I 数值减小, 即出现干眼的症状。东莨菪碱作用于外周胆碱能受体, 能有效的抑制腺体分泌。连续每日对大鼠皮下注射 12.5 mg 东莨菪碱, 使所有动物在给药 17 d 后均出现了单侧或者双侧角膜炎, 同时结膜和眶外泪腺的 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 的 mRNA 水平都较对照组显著性升高, 模拟了干眼患者炎症表现<sup>[11]</sup>。Zoukhri 等<sup>[12]</sup>利用 Sjögren 综合征的动物模型发现, 泪腺的神经数量和形态在干眼时并无明显异常, 提

示干眼患者泪液分泌质量下降可能与慢性炎症状态下炎症因子影响信号传导有关。

### 1.2 角膜营养神经对干眼的影响

角膜是全身神经纤维分布最密集的组织。无血管分布的角膜通过泪液、房水以及角膜神经纤维末端获取维持自身稳态所需的营养因子。一些研究表明, 角膜神经纤维能调节神经递质和神经肽的释放, 包括 P 物质、神经激肽 A、降钙素基因相关肽、乙酰胆碱、胆囊收缩素、甘丙肽、去甲肾上腺素、5-羟色胺、神经肽 Y、血管活性肠肽、脑啡肽、脑钠素、抗利尿激素、神经降压素和内啡肽<sup>[13-17]</sup>。而这些物质对眼表有损伤修复、维系解剖学完整的作用。Müller 等<sup>[18]</sup>研究发现, 角膜神经末梢释放的去甲肾上腺素参与维持上皮细胞正常生理功能和泪液的生成。

Lambiase 等<sup>[19]</sup>发现干眼患者泪液中神经肽 Y 和降钙素基因相关肽较正常人明显减少; Schirmer 试验 I 结果数值越低, 泪液中降钙素基因相关肽含量越低; 泪膜破裂时间越短, 泪液中神经肽 Y 的含量越低。研究表明, 约 50% 患者在激光原位角膜磨镶术后一周内出现干眼症状<sup>[20]</sup>, 而术后 12 月以上患者泪液中降钙素基因相关肽含量较健康人低, 并与干眼症状呈正相关<sup>[21]</sup>; 这与术中切断角膜神经纤维, 影响泪液分泌反射弧以及阻断神经纤维提供营养因子有关<sup>[22]</sup>。

## 2 干眼对神经感受的影响

### 2.1 干眼可致角膜知觉改变

角膜上分布了丰富的感觉神经, 是全身最敏感的部位。角膜感觉神经纤维可分为机械伤害感受型、冷觉感受型和混合感受型。机械伤害感受纤维可由锐痛激活, 是传导机械性伤害信号最快的角膜神经纤维<sup>[23]</sup>; 冷觉感受型纤维对眼表温度下降敏感<sup>[24]</sup>; 混合感受型神经纤维可传导机械伤害、温度变化信号, 也对多种角膜上皮细胞因炎症损伤产生的化学递质敏感<sup>[25]</sup>。

近期一项临床研究中, 实验者对 33 例干眼患者和 15 名健康人使用 0.01% 薄荷滴眼液, TRPM8 冷觉感受器的激动剂, 分别记录滴眼 0、0.5、1、2、3、4 分钟后受试者的主观感受, 发现干眼患者对于温度下降更加敏感, 同时敏感度与患病时间呈正相关<sup>[26]</sup>。另一项研究中也发现, 有干眼症状的泪膜不稳定者较无症状的泪膜不稳定者对机械刺激更敏感, 在同样强度下更容易眨眼和眼痛<sup>[27]</sup>。

### 2.2 干眼影响角膜疼痛传导通路

角膜感觉神经元的胞体位于三叉神经节眼支, 向中枢传导的轴突部分延伸至脑干三叉神经脊髓核的两个节段, 极间亚核/尾侧亚核和尾侧亚核/上颈髓段。前者参与对眼干的反馈, 而后者则在传导眼痛中起关键作用<sup>[28]</sup>。长期慢性炎症是干眼发病机制中的核心环节。Ferrari 等<sup>[29]</sup>研究发现, 小鼠角膜碱烧伤模型中免疫细胞于角膜和三叉神经节浸润, 同时促炎因子如 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  的表达量在角膜和三叉神经节中升高, 首次证明眼表炎症可延伸至脑内结构。Launay 等<sup>[30]</sup>对 C57/BL6 小鼠每天使用 0.2% 苯扎氯铵滴眼液点眼, 7 日后小鼠泪液分泌减少, 角膜荧光染色加强, 角膜、三叉神经节及脑干三

叉神经核的促炎因子,如 IL-6、TNF- $\alpha$  mRNA 水平升高,三叉神经脊髓核中活化神经元的标记分子,如 FOS 和 ATF3 mRNA 水平升高;免疫荧光染色试验结果显示,在实验组小鼠的三叉神经节及三叉神经脊髓核中活化神经元标记物(FOS)和炎症细胞标记物(Iba 1)阳性的细胞较对照组明显增多;说明眼表慢性炎症可持续激活和参与角膜-三叉神经-脑干神经通路,影响角膜疼痛传导。

一份针对 224 例干眼患者的临床研究中,在使用眼表麻醉剂排除眼痛影响后,对受试者的额头和前臂进行疼痛敏感度测试,发现有持续眼痛症状的患者对于疼痛刺激更敏感,为干眼患者长期眼痛状况下可出现“中枢易化”提供了证据<sup>[31]</sup>。

### 3 干眼相关眼表神经学检查方法

#### 3.1 活体激光扫描共聚焦显微镜

活体激光扫描共聚焦显微镜(*In vivo* confocal microscopy, IVCM)是一种新型、安全、无创、便捷的眼表检查。IVCM 不仅可用于观察干眼患者角膜基质下神经纤维丛数量和密度的改变,还可用于观察神经串珠、出芽、扭曲等神经形态学病理改变。Labbé 等<sup>[32]</sup>利用 IVCM 发现非 Sjögren 综合征的干眼患者角膜神经较正常人密度下降、形态扭曲、分支多且宽,这些结构上的改变与干眼患者疾病严重程度呈正相关。IVCM 还可通过观察角膜树突细胞的密度和形态来区分泪液分泌不足型和蒸发过快型干眼<sup>[33]</sup>。一份针对 120 例干眼患者的临床研究中,对照组根据常规检查结果调整治疗方法,而观察组结合常规检查和 IVCM 检查进行治疗,治疗半年后,观察组的眼表疾病指数评分明显低于对照组,说明 IVCM 有助于辅助治疗干眼<sup>[34]</sup>。

#### 3.2 现代角膜知觉检查

现代角膜知觉检查可应用 Cochet-Bonnet 氏角膜知觉测量计或空气角膜知觉测量仪量化角膜敏感度。前者将直径 0.12 mm 的尼龙纤维垂直触碰测试眼的中央角膜并使之弯曲,先使用 60 mm 长度的尼龙纤维再依次递减,当患者感受到异物时记录下长度数值。后者则类似于非接触式眼压计测量法,测量仪正对患者角膜距离 5 mm 处喷出不同压强的气流,当患者感受到气流通过时记录下压力数值。利用上述两种试验发现,角膜敏感度减低与泪膜破裂时间缩短、眨眼时间间隔缩短、角膜荧光染色增强呈正相关<sup>[35]</sup>。

## 4 神经相关干眼治疗方法

#### 4.1 神经生长因子

神经生长因子(Nerve growth factor, NGF)促进角膜神经的生长、分化和再生,对维持眼表稳态、角膜修复有重要作用。关于角膜接触镜、屈光手术所致干眼的研究中,患者泪液、泪腺和角膜的 NGF 水平较正常人升高,这提示了眼表损伤或炎症时,NGF 代偿性升高<sup>[36-37]</sup>。Jain 等<sup>[38]</sup>在用东莨菪碱诱导的大鼠干眼症模型中,实验组大鼠连续使用 1% NGF 点眼 17 d,对照组大鼠使用 1% NGF 点眼 1 d;停药 7 d 后,实验组大鼠较对照组大鼠角膜荧光染色明显减少、泪膜破裂时间延长、泪液中糖类复合物含量明显上升;提示 NGF 可用于治疗干眼。

#### 4.2 神经保护素 D1

神经保护素 D1 是神经组织在炎症反应时产生的具有强大免疫调节和神经保护作用的一类抗炎介质<sup>[39]</sup>。Cortina 等<sup>[40]</sup>在兔眼角膜基质损伤手术后,使用神经保护素 D1 治疗 6 周,在第 8 周进行了角膜知觉试验和 Schirmer 试验 I;发现给予神经保护素 D1 治疗组较对照组泪液分泌增多、角膜知觉提高,同时拥有 3 倍面积的角膜神经,这提示了神经保护素 D1 可用于修复角膜神经、改善干眼角膜知觉。

#### 4.3 P2Y<sub>2</sub> 受体激动剂

P2Y<sub>2</sub> 受体是位于眼表的一类特定的嘌呤受体,激活后经 G 蛋白偶联的下游信号通路提高细胞内钙离子浓度,促进细胞内分泌颗粒的释放;离子交换的同时促进了眼表水分的产生。体外人体结膜实验证实 P2Y<sub>2</sub> 受体激动剂可促进黏蛋白的分泌<sup>[41]</sup>。Fujihara 等<sup>[42]</sup>通过手术切除大鼠泪腺后,给予 P2Y<sub>2</sub> 受体激动剂点眼后,泪液分泌一过性增高。地夸磷索钠是 P2Y<sub>2</sub> 受体激动剂,刺激结膜上皮细胞和杯状细胞分泌水和黏蛋白以提高泪膜稳定性。临床随机对照试验发现,地夸磷索钠可有效改善干眼的客观指标,如荧光素钠染色减少、泪膜破裂时间延长、泪液分泌量增加等<sup>[43]</sup>。

#### 4.4 钙离子通道配体

钙离子通道配体可通过与钙离子通道相互作用,抑制钙离子流的形成进而抑制神经递质的释放和信号传导。加巴喷丁,是临床上治疗神经痛的一线药物。Galor 等<sup>[44]</sup>对 25 例干眼伴眼痛患者予以加巴喷丁治疗一年,加巴喷丁每日口服 900 mg 或更多时,患者眼痛症状出现缓解。加巴喷丁对中枢神经系统有抑制作用,可致疲惫、眩晕、头痛、易疲劳等副作用,尚需更多的临床研究进一步权衡其对干眼伴眼痛患者的利弊。

#### 4.5 口服胆碱能激动剂

胆碱能激动剂通过激动胆碱能受体,促进腺体分泌。口服胆碱能激动剂在临床上目前仅用于 Sjögren 综合征相关的干眼患者。研究发现口服匹鲁卡因每周可改善角膜荧光素钠染色、杯状细胞密度和泪膜稳定性,但不能提高泪液分泌量<sup>[45]</sup>。此类药物常见不良反应为头痛、腹痛、多汗等,对口腔干燥的作用强于干眼。

#### 4.6 鼻内神经泪液刺激仪

鼻内神经泪液刺激仪能通过刺激鼻泪神经反射弧促进泪液分泌<sup>[46]</sup>。一项临床研究中,40 例中重度干眼患者单侧使用该仪器每日至少 2 次,连续应用 180 d 后,实验侧较对侧泪液分泌量增加、荧光素钠染色减少、眼部症状好转<sup>[47]</sup>。此外, Gumus 等<sup>[48]</sup>研究发现,鼻内神经泪液刺激仪有刺激杯状细胞分泌黏蛋白的作用。

## 5 总结与展望

泪液分泌受交感神经与副交感神经系统共同调控,神经纤维末梢分泌神经递质、神经肽,参与维系眼表稳态。神经调节异常可致泪液分泌异常、眼表稳态失衡,引起干眼。IVCM、角膜知觉测量仪等可用于评估干眼患者角膜神经形态及功能状况。使用神经相关因子营养角膜,通过刺激神经或相关受体促



进泪液分泌等方法,有助于缓解神经病理改变引起的眼部症状。针对不同干眼患者多样的眼部症状,根据病因进一步细分干眼的亚型,个体化治疗方案将成为未来治疗干眼的必然趋势。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Stapleton F, Alves M, Bunya VY, et al. TFOS DEWS II epidemiology report[J]. *Ocul Surf*, 2017, 15(3): 334-365. DOI: 10.1016/j.jtos.2017.05.003.
- [2] Baudouin C, Aragona P, Messmer EM, et al. Role of hyperosmolarity in the pathogenesis and management of dry eye disease; proceedings of the OCEAN group meeting[J]. *Ocul Surf*, 2013, 11(4): 246-258. DOI: 10.1016/j.jtos.2013.07.003.
- [3] Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, et al. TFOS DEWS II definition and classification report[J]. *Ocul Surf*, 2017, 15(3): 276-283. DOI: 10.1016/j.jtos.2017.05.008.
- [4] BOTELHO SY. Tears and the lacrimal gland[J]. *Sci Am*, 1964, 211: 78-86. DOI: 10.1038/scientificamerican1064-78.
- [5] Bron AJ, Tiffany JM, Gouveia SM, et al. Functional aspects of the tear film lipid layer[J]. *Exp Eye Res*, 2004, 78(3): 347-360. DOI: 10.1016/j.exer.2003.09.019.
- [6] Holly FJ, Lemp MA. Tear physiology and dry eyes [J]. *Surv Ophthalmol*, 1977, 22(2): 69-87. DOI: 10.1016/0039-6257(77)90087-x.
- [7] Jumblatt JE, Jumblatt MM. Regulation of ocular mucin secretion by P2Y2 nucleotide receptors in rabbit and human conjunctiva [J]. *Exp Eye Res*, 1998, 67(3): 341-346. DOI: 10.1006/exer.1998.0520.
- [8] Shiue MH, Kulkarni AA, Gukasyan HJ, et al. Pharmacological modulation of fluid secretion in the pigmented rabbit conjunctiva [J]. *Life Sci*, 2000, 66(7): PL105-111. DOI: 10.1016/S0024-3205(99)00638-4.
- [9] Ríos JD, Horikawa Y, Chen LL, et al. Age-dependent alterations in mouse exorbital lacrimal gland structure, innervation and secretory response[J]. *Exp Eye Res*, 2005, 80(4): 477-491. DOI: 10.1016/j.exer.2004.10.012.
- [10] Bungalassi S, Panichi L, Chetoni P, et al. Development of a simple dry eye model in the albino rabbit and evaluation of some tear substitutes [J]. *Ophthalmic Res*, 1999, 31(3): 229-235. DOI: 10.1159/000055337.
- [11] Viau S, Maire MA, Pasquis B, et al. Time course of ocular surface and lacrimal gland changes in a new scopolamine-induced dry eye model [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2008, 246(6): 857-867. DOI: 10.1007/s00417-008-0784-9.
- [12] Zoukhri D1, Hodges RR, Dartt DA. Lacrimal gland innervation is not altered with the onset and progression of disease in a murine model of Sjögren's syndrome [J]. *Clin Immunol Immunopathol*, 1998, 89(2): 126-133.
- [13] Tervo T, Tervo K, Eränkö L. Ocular neuropeptides[J]. *Med Biol*, 1982, 60(2): 53-60.
- [14] Nakamura A, Hayakawa T, Kuwahara S, et al. Morphological and immunohistochemical characterization of the trigeminal ganglion neurons innervating the cornea and upper eyelid of the rat [J]. *J Chem Neuroanat*, 2007, 34(3-4): 95-101. DOI: 10.1016/j.jchemneu.2007.05.005.
- [15] Schmid E, Leierer J, Doblinger A, et al. Neurokinin a is a main constituent of sensory neurons innervating the anterior segment of the eye[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005, 46(1): 268-274. DOI: 10.1167/iovs.04-0608.
- [16] Sacchetti M, Scorcia V, Lambiase A, et al. Preliminary evidence of neuropeptides involvement in keratoconus[J]. *Acta Ophthalmol*, 2015, 93(4): e315-316. DOI: 10.1111/aos.12483.
- [17] He J, Bazan HE. Neuroanatomy and neurochemistry of mouse cornea [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(2): 664-674. DOI: 10.1167/iovs.15-18019.
- [18] Müller LJ, Marfurt CF, Kruse F, et al. Corneal nerves: structure, contents and function[J]. *Exp Eye Res*, 2003, 76(5): 521-542. DOI: 10.1016/S0014-4835(03)00050-2.
- [19] Lambiase A, Micera A, Sacchetti M, et al. Alterations of tear neuromediators in dry eye disease[J]. *Arch Ophthalmol*, 2011, 129(8): 981-986. DOI: 10.1001/archophthalmol.2011.200.
- [20] De Paiva CS, Chen Z, Koch DD, et al. The incidence and risk factors for developing dry eye after myopic LASIK [J]. *Am J Ophthalmol*, 2006, 141(3): 438-445. DOI: 10.1016/j.ajo.2005.11.020.
- [21] Chao C, Golebiowski B, Zhao X, et al. Long-term effects of LASIK on corneal innervation and tear neuropeptides and the associations with dry eye [J]. *J Refract Surg*, 2016, 32(8): 518-524. DOI: 10.3928/1081597X-20160603-01.
- [22] Xie W. Recent advances in laser in situ keratomileusis-associated dry eye[J]. *Clin Exp Optom*, 2016, 99(2): 107-112. DOI: 10.1111/exo.12361.
- [23] Belmonte C, Tervo T, Gallar J. Sensory innervation of the eye [M]. 11th ed. *Adler's Physiology of the Eye*, 2011: 363-384.
- [24] Hirata H, Meng ID. Cold-sensitive corneal afferents respond to a variety of ocular stimuli central to tear production: implications for dry eye disease[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(8): 3969-3976. DOI: 10.1167/iovs.09-4744.
- [25] González-González O, Béch F, Gallar J, et al. Functional properties of sensory nerve terminals of the mouse cornea[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58(1): 404-415. DOI: 10.1167/iovs.16-20033.
- [26] Corcoran P, Hollander DA, Ousler GW, et al. Dynamic sensitivity of corneal trpm8 receptors to menthol instillation in dry eye versus normal subjects [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2017, 33(9): 686-692. DOI: 10.1089/jop.2017.0050.
- [27] Kaido M, Kawashima M, Ishida R, et al. Relationship of corneal pain sensitivity with dry eye symptoms in dry eye with short tear break-up time [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(3): 914-919. DOI: 10.1167/iovs.15-18447.
- [28] Tashiro A, Okamoto K, Chang Z, et al. Behavioral and neurophysiological correlates of nociception in an animal model of photokeratitis [J]. *Neuroscience*, 2010, 169(1): 455-462. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.04.034.
- [29] Ferrari G, Bignami F, Giacomini C, et al. Ocular surface injury induces inflammation in the brain: *in vivo* and *ex vivo* evidence of a corneal-trigeminal axis [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(10): 6289-6300. DOI: 10.1167/iovs.14-13984.
- [30] Launay PS, Reboussin E, Liang H, et al. Ocular inflammation induces trigeminal pain, peripheral and central neuroinflammatory mechanisms [J]. *Neurobiol Dis*, 2016, 88: 16-28. DOI: 10.1016/j.nbd.2015.12.017.
- [31] Crane AM, Feuer W, Felix ER, et al. Evidence of central sensitisation in those with dry eye symptoms and neuropathic-like ocular pain complaints: incomplete response to topical anaesthesia and generalised heightened sensitivity to evoked pain [J]. *Br J Ophthalmol*, 2017, 101(9): 1238-1243. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2016-309658.
- [32] Labbé A, Liang Q, Wang Z, et al. Corneal nerve structure and function in patients with non-sjogren dry eye: clinical correlations [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(8): 5144-5150. DOI: 10.1167/iovs.13-12370.
- [33] Matsumoto Y, Sato EA, Ibrahim OM, et al. The application of *in vivo* laser confocal microscopy to the diagnosis and evaluation of meibomian gland dysfunction [J]. *Mol Vis*, 2008, 14: 1263-1271.
- [34] 陆炯, 梁庆丰. 角膜共聚焦显微镜检查辅助治疗干眼症的临床研究 [J]. *中华眼科医学杂志(电子版)*, 2016, 6(5): 213-218. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-2007.2016.05.004.

Lu J, Liang QF. Clinical study on corneal confocal microscope assisted treatment of xerophthalmia [J]. 2016, 6(5): 213-218. DOI: 10.3877/

- cma. j. issn. 2095-2007. 2016. 05. 004.
- [35] Rahman EZ, Lam PK, Chu CK, et al. Corneal sensitivity in tear dysfunction and its correlation with clinical parameters and blink rate [J]. Am J Ophthalmol, 2015, 160(5): 858-866. e5. DOI: 10. 1016/j. ajo. 2015. 08. 005.
- [36] Lee HK, Lee KS, Kim HC, et al. Nerve growth factor concentration and implications in photorefractive keratectomy laser in situ keratomileusis [J]. Am J Ophthalmol, 2005, 139(6): 965-971. DOI: 10. 1016/j. ajo. 2004. 12. 051.
- [37] Liu Q, McDermott AM, Miller WL. Elevated nerve growth factor in dry eye associated with established contact lens wear [J]. Eye Contact Lens, 2009, 35(5): 232-237. DOI: 10. 1097/ICL. 0b013e3181b3e87f.
- [38] Jain P, Li R, Lama T, et al. An NGF mimetic, MIM-D3, stimulates conjunctival cell glycoconjugate secretion and demonstrates therapeutic efficacy in a rat model of dry eye [J]. Exp Eye Res, 2011, 93(4): 503-512. DOI: 10. 1016/j. exer. 2011. 06. 014.
- [39] Bazan NG. The onset of brain injury and neurodegeneration triggers the synthesis of docosanoid neuroprotective signaling [J]. Cell Mol Neurobiol, 2006, 26(4-6): 901-913. DOI: 10. 1007/s10571-006-9064-6.
- [40] Cortina MS, He J, Russ T, et al. Neuroprotectin D1 restores corneal nerve integrity and function after damage from experimental surgery [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013, 54(6): 4109-4116. DOI: 10. 1167/iovs. 13-12075.
- [41] Jumblatt JE, Jumblatt MM. Regulation of ocular mucin secretion by P2Y2 nucleotide receptors in rabbit and human conjunctiva [J]. Exp Eye Res, 1998, 67(3): 341-346. DOI: 10. 1006/exer. 1998. 0520.
- [42] Fujihara T, Murakami T, Fujita H, et al. Improvement of corneal barrier function by the P2Y(2) agonist INS365 in a rat dry eye model [J]. Invest Ophthalmol VisSci, 2001, 42(1): 96-100.
- [43] Lau OC, Samarawickrama C, Skaliky SE. P2Y2 receptor agonists for the treatment of dry eye disease: a review [J]. Clin Ophthalmol, 2014, 8: 327-334. DOI: 10. 2147/OPTH. S39699.
- [44] Galor A, Moein HR, Lee C, et al. Neuropathic pain and dry eye [J]. Ocul Surf, 2018, 16(1): 31-44. DOI: 10. 1016/j. jtos. 2017. 10. 001.
- [45] Tsifetaki N, Kitsos G, Paschides CA, et al. Oral pilocarpine for the treatment of ocular symptoms in patients with Sjögren's syndrome: a randomised 12 week controlled study [J]. Ann Rheum Dis, 2003, 62(12): 1204-1207. DOI: 10. 1136/ard. 2002. 003889.
- [46] Gumus K, Pflugfelder SC. Intranasal tear neurostimulation; an emerging concept in the treatment of dry eye [J]. Int Ophthalmol Clin, 2017, 57(2): 101-108. DOI: 10. 1097/HIO. 000000000000163.
- [47] Friedman NJ, Butron K, Robledo N, et al. A nonrandomized, open-label study to evaluate the effect of nasal stimulation on tear production in subjects with dry eye disease [J]. Clin Ophthalmol, 2016, 10: 795-804. DOI: 10. 2147/OPTH. S101716.
- [48] Gumus K, Schuetzle KL, Pflugfelder SC. Randomized controlled crossover trial comparing the impact of sham or intranasal tear neurostimulation on conjunctival goblet cell degranulation [J]. Am J Ophthalmol, 2017, 177: 159-168. DOI: 10. 1016/j. ajo. 2017. 03. 002.

(收稿日期: 2019-01-22 修回日期: 2020-02-13)

(本文编辑: 张宇)

读者 · 作者 · 编者

## 欢迎订阅《中华实验眼科杂志》

《中华实验眼科杂志》为中国科技论文统计源期刊和中国中文核心期刊、中国科学引文数据库(CSCD)核心期刊,月刊,80面,每月10日出版,每期定价16元,邮发代号:36-13,国内外公开发行,欢迎到各地邮局订阅或直接与本刊编辑部联系订购。联系电话:0371-87160872。

## 本刊对存在科研诚信问题或发表流程中存在严重缺陷稿件的撤稿及其流程

依据中华医学会系列杂志论文发表后撤稿的推荐规范,如发生下列情况本刊将予以撤稿处理:(1)编辑部收到举报并已经证实论文存在较严重的不可信、学术不端或非主观的错误,以致于该论文所报道的发现和结果不可信。(2)论文存在剽窃问题。(3)论文所报道的研究违反医学伦理规范。(4)未被允许的重复发表。(5)在稿件发表流程中存在严重缺陷。上述问题经编辑部严格调查属实后,本刊编辑部将按照撤稿流程分别在纸版期刊、本刊网站刊登撤稿声明,刊登前编辑部和所有作者就撤稿声明的内容达成一致,以保证各方利益。但在无法就撤稿声明的内容与作者达成一致时,如已有充足证据表明必须撤稿,本刊将尽快刊出撤稿声明。撤稿声明对所有读者免费开放,以最大限度地减少该论文发表带来的负面影响。编辑对存在科研诚信问题或发表流程中存在严重缺陷稿件的撤稿拥有最终决定权。

## 本刊征稿启事

《中华实验眼科杂志》是由中国科学技术协会主管、中华医学会主办、河南省眼科研究所 河南省立眼科医院承办的眼科专业学术期刊,月刊,每月10日出版。本刊的报道范围主要为眼科基础和临床研究领域领先的科研成果,主要栏目设有专家述评、实验研究、临床研究、调查研究、综述、病例报告等,学术内容涉及眼科疾病的基因学研究、基因诊断和基因靶向治疗、眼科遗传学研究、分子生物学研究、眼科微生物学研究、眼科药理学研究、眼科生物材料研究、眼科表观遗传研究、眼科疾病的动物模型、眼科疾病的流行病学研究、眼科疾病的多中心或单中心随机对照临床试验、循证医学临床实践及眼科疾病的临床研究等。本刊拟刊出海外学者的中文或英文原创性论文或评述类文章,欢迎国内外眼科研究人员踊跃投稿。

(本刊编辑部)