

干眼相关角膜神经痛

晋凯风¹ 综述 晋秀明² 审校

¹中国医科大学中英联合学院, 沈阳 110000; ²浙江大学医学院附属第二医院眼科中心, 杭州 310009

晋凯风现在浙江大学医学院, 杭州 310009

通信作者: 晋秀明, Email: lzyjxm@zju.edu.cn

【摘要】 近年来干眼患者的角膜神经痛受到了临床越来越多的关注, 角膜神经痛指角膜对正常无痛刺激作出反应并疼痛感增强, 对患者日常生活和工作产生严重的负面影响。角膜神经痛往往是干眼的常见症状之一, 同时干眼也会引起角膜知觉的下降, 其具体的机制尚不明了。干眼患者眼表感觉神经往往表现出结构和功能的变化, 对于干眼相关神经异常机制的了解将有助于干眼及相关角膜神经异常的防治。泪膜的不稳定、泪液分泌异常、眼表炎症和泪膜渗透压增加等多种因素可能参与干眼相关角膜神经痛。临床多依据干眼相关角膜神经痛的发病机制进行抗炎治疗、润滑眼表、促进角膜神经纤维再生治疗、针对感受器的镇痛治疗、睑缘治疗, 如有必要需进行全身干预治疗。本文总结了角膜神经痛的病理和影响因素, 探讨干眼相关角膜神经痛的发病机制和诊疗要点, 以期提高对干眼相关角膜神经痛的临床诊疗。

【关键词】 眼痛; 神经痛; 干眼; 眼表; 诊断; 治疗

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200131-00043

Dry eye related corneal neuralgia

Jin Kaifeng¹, Jin Xiuming²

¹The Queen's University of Belfast Joint College, China Medical University, Shenyang 110000, China; ²Eye Center, the Second Affiliated Hospital Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China

Jin Kaifeng is now at School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310009, China

Corresponding author: Jin Xiuming, Email: lzyjxm@zju.edu.cn

【Abstract】 In recent years, corneal neuralgia in dry eye patients has received more and more clinical attention. Corneal neuralgia refers to the increasing pain of cornea in response to normal painless stimuli, which has a serious negative effect on patients' work and daily life. Corneal neuralgia is often one of the common symptoms of dry eye. Dry eye can also cause corneal sensation decline and the mechanism is still unclear. Patients with dry eye often exhibit structural and functional changes in ocular surface nerve, so understanding the mechanism of dry eye-related neurological abnormalities will help to treat and prevent dry eye-related neurological abnormalities. Various factors such as instability of tear film, abnormal tear secretion, ocular surface inflammation, and increased osmotic pressure of tear film may be involved in dry eye-associated corneal neuralgia. Clinically, anti-inflammatory therapy, lubricating ocular surface, promoting regeneration of corneal nerve fibers, analgesic therapy targeting receptors, palpebral edge treatment, and systemic intervention if necessary are mainly performed based on the pathogenesis of dry eye related corneal neuralgia. In this article, the pathologic and influencing factors of corneal neuralgia were summarized, and the pathogenesis of dry eye-related corneal neuralgia were investigated to help the clinical diagnosis and treatment of dry eye-related corneal neuralgia.

【Key words】 Eye pain; Neuralgia; Dry eye; Ocular surface; Diagnosis; Treatment

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200131-00043

疼痛是一种与实际或潜在组织损伤相关的不适感觉和情绪体验。根据发病机制可将疼痛分为退化、外伤、感染、代谢和毒性; 根据解剖部位可将疼痛分为周围性和中枢性; 根据持续时间可将其分为急性和慢性。角膜神经痛是角膜对正常无

痛刺激做出疼痛感的反应, 往往是角膜感觉神经的损伤或病变引起的以持续性疼痛为特征的眼部症状。角膜神经痛症状可以表现为刺痛感、烧灼感、针刺感、异物感及压迫感等。角膜神经病理性疼痛产生的原因是角膜神经末梢以及感觉神经

节痛觉神经元的异常兴奋。角膜神经痛和干眼关系密切,干眼患者可伴有角膜神经痛^[1]。与眼表疾病相关的多种因子能够激活角膜感觉纤维^[2-4],但目前尚不明确哪些因子最终导致干眼的角膜神经致敏和慢性眼部疼痛。本文从角膜疼痛的相关机制入手,分析干眼相关角膜神经痛的发病机制和诊疗要点。

1 眼表的神经

角膜神经痛的产生不仅和角膜神经密切相关,也和周围的结膜、眼睑等神经密切相关。眼表和上下睑相连接区域由三叉神经感觉纤维支配,眼及其周围组织可以直接或间接影响三叉神经病理状态从而导致角膜疼痛。

1.1 角膜的神经支配

角膜的神经支配丰富,因此角膜知觉非常敏感,角膜内神经无髓鞘,有髓神经纤维在进入角膜基质 1 mm 内开始脱髓鞘^[5]。进入角膜后的神经束支与临近束支在基质前三分之一处形成上皮下神经丛,上皮下神经丛的神经纤维在角膜顶点鼻下方约 2~3 mm 处形成涡旋样外观^[6-7]。角膜基质中的 C 纤维是无髓神经纤维,可传递与疼痛感相关的高阈值机械、热和化学信号^[8]。

角膜知觉的产生与角膜内的多个神经元感受器有关,这些感受器神经元主要包括:多觉型伤害性感受器、寒冷性温度感受器、选择性机械性伤害感受器^[9-10]。(1)多觉型伤害性感受器 TRP 离子通道亚家族 V 成员 1(transient receptor potential cation channel subfamily V member 1, TRPV1)对感觉传导很重要。TRPV1 能被辣椒素激活,因此也被称为辣椒素受体,TRPV 还能被低 pH 值、有害性热刺激(>42 °C)和高渗透压等激活^[11-13]。(2)寒冷性温度感受器 寒冷性温度感受器占角膜感觉神经元群总数的 10%~15%,转化受体电位阳离子通道亚家族 M 成员 8(transient receptor potential cation channel subfamily M member 8, TRPM8)是一种能够被降温和薄荷醇激活的离子通道,能有效传导寒冷感觉^[14-15];寒冷性温度感受器神经元与周围神经末梢的阈值不同,可能与其 TRPM8 表达以及相关的 K⁺通道激活不同有关^[14],临床上患者对温度和光刺激非常敏感,原因可能是存在角膜寒冷性温度感受器异常。(3)选择性机械性伤害感受器 机械性伤害感受器支配角膜 20%~30%的周边轴突,它仅对损伤角膜上皮细胞强度的机械力产生反应,可能负责传导由角膜表面外伤等引起的急性、锐性疼痛^[16]。

1.2 结膜的神经支配

结膜的感觉神经元由小直径有髓鞘和无髓鞘轴突组成,大部分周边末梢为无包膜的自由末梢,这些末梢常含有降钙素基因相关肽等 P 物质。结膜感觉神经对刺激的反应与角膜相似,但结膜对机械力或酸性刺激的敏感性较低,而对降温刺激产生的寒冷感觉更明显^[17],这或许是遇冷风易流泪的原因。

1.3 睑缘的神经支配

睑缘感觉神经末梢的形态多样,包括丰富的 Meissner 小体, Merkel 盘末梢以及皮肤和上皮内自由神经末梢,这种类型

的末梢特定识别低强度的机械性刺激,因此睑缘对机械力的阈值往往低于角膜^[18]。

2 引起角膜神经痛的临床常见疾病

角膜上皮细胞间的感觉神经末梢高度密集且表浅,易受不良环境条件影响。角膜神经的病理改变是角膜神经痛产生的主要原因,研究表明痛觉感觉神经元周围神经末梢的损伤会引起自发和诱发放电模式的显著改变^[19],进而导致疼痛的发生和持续。引起角膜神经痛的原因很多,包括干眼相关(干眼、睑板腺功能障碍、结膜松弛症、干燥综合征、移植植物抗宿主病)、神经相关(颜面部带状疱疹后神经痛、术后角膜神经病变、神经营养性角膜炎恢复后)及其他眼表疾病(复发性角膜上皮糜烂、睑缘炎、过敏性结膜炎、虹膜炎、大泡性角膜炎等)。上述与角膜神经痛相关的大多数疾病均能导致不同程度的干眼,因此干眼可能是引起常见角膜神经痛的重要原因。

不同疾病以及同一疾病的不同阶段引起的角膜神经痛存在较大差异,临床上经常可见体征类似的干眼患者表现出截然不同的疼痛感,因此对角膜神经痛难以形成较一致的定义。研究表明不同性别干眼患者间的疼痛感存在显著差异,其中女性的疼痛症状要显著强于男性^[20]。Belmonte^[21]假设各种疾病之间的症状差异反映出眼部炎症和神经损伤之间平衡的差异,建立炎症和神经损伤的综合作用模型,将各种眼表疾病的炎症和神经损伤程度与模型进行比较,用炎症和感觉神经损伤之间的平衡来定义角膜神经痛并用于临床,有助于改进各种眼表疾病的临床诊疗。

3 干眼相关角膜神经异常的机制

根据国际干眼指南第二版^[22],干眼的定义为一种多因素的泪液和眼表疾病,能够引起不适、视觉障碍和泪膜不稳定,并可能对眼表造成损害。干眼常伴有泪膜渗透压升高和眼表炎症。干眼患者眼表感觉神经往往表现出结构和功能的变化,这一变化可能是从轻度不适和干燥发展至烧灼样疼痛的基础。干眼相关角膜神经痛可能涉及泪膜的不稳定、泪液分泌异常、眼表炎症和泪膜渗透压增加等多种因素。

3.1 泪膜不稳定和角膜神经痛

泪膜不稳定会引起眨眼频率增加,泪膜破裂与角膜感觉敏感性增强有关,反复的泪膜破裂能够导致眼部刺激症状^[23-24]。泪膜不足引起的有害刺激也可能导致炎症反应,造成眼表感觉末梢致敏,使原先无害的或低度刺激也能够产生反应。即当泪膜变薄时,眨眼运动对上皮细胞的机械压力异常增高也会损伤末梢神经分支。

3.2 泪液分泌异常和角膜神经痛

泪液分泌的减少使角膜上皮暴露于不良环境中,特别是角膜上皮缺损时常伴有神经末梢的裸露。另外,当泪液过度蒸发造成眼表迅速降温时,泪膜渗透压升高,这些均导致角膜上皮的应激,最终导致局部炎症反应和不同水平的周围神经损伤。然而持续泪液减少影响三叉神经脑干核复合体以及眼部神经元的兴奋性和抑制性突触的机制尚不明确。

3.3 眼表炎症和角膜神经痛

炎症反应是干眼周围感觉神经致敏、损伤和再生的一个主要驱动力^[19]。持续暴露于炎症介质也会导致神经损伤,而急性神经损伤在损伤和被包裹轴突的周围可引起伴随巨噬细胞浸润的局部急性炎症反应^[19]。一般来说,在干眼早期,抑制炎症反应和修复受损组织能够逆转这些感觉神经异常,而在某些情况下感觉神经异常会持续更长时间,甚至在去除相关诱因(如感染、手术、毒性)后,慢性炎症导致的持续神经损伤仍可能加重^[25]。位于角膜痛觉感受器末梢膜内的 G 蛋白耦联受体被炎症物质激活是痛觉感受器兴奋性的主要机制,表现为 TRPV1 通道和不同的电压门控性钠离子通道表达增加^[26]。角膜炎症反应引起的异常神经冲动将作为一种改变的感觉信息传递给中枢神经系统中更高级部位,从而导致神经痛的产生。

3.4 睑缘和角膜神经痛

角膜对睑缘的机械性刺激很敏感,其中角膜接触睑缘的部位更加敏感,下睑缘的触觉敏感性往往高于上睑缘,且与泪液的渗透压成正相关^[27-29]。由于睑缘的敏感性和泪液的渗透压、干眼的症状均不相关,因此推测睑缘异常是导致角膜神经痛的一个独立的重要因素。

3.5 干眼相关角膜知觉下降的发病机制

神经-免疫相互作用可能在组织损伤和感染后的眼部稳态中起重要作用,在阻止损伤后诱发神经源性炎症反应方面具有重要作用^[9]。正常角膜中神经系统和免疫系统的双向沟通形成一个负反馈循环,维持角膜稳态。严重干眼(如干燥综合征、移植物抗宿主病、类天疱疮、Stevens-Johnson 综合征等)往往伴有严重的炎症反应,可能干扰了神经-免疫相互作用,导致感觉神经活动性障碍,因此临床表现为角膜知觉的下降。

4 干眼相关角膜神经痛的诊断和鉴别诊断

4.1 诊断

干眼相关角膜神经痛首先是符合干眼诊断标准,其次是伴有角膜神经痛;至于干眼和角膜神经痛的发病顺序,临床鉴别较为困难。

干眼相关角膜神经痛的评估要点是角膜神经痛的评估,现有干眼的调查问卷,比如眼表疾病评分指数、标准干眼症状评估问卷等包括了刺激感、烧灼感、针刺感、酸胀感、沙砾感、异物感、瘙痒感及疼痛感等,这些问卷可以用来评估干眼以及相关的角膜神经痛,但需要考虑到由于语言差异引起的不同理解。角膜神经痛也可用其他问卷来进行评估,如视功能相关生命质量量表中的眼球疼痛感评分和眼部疼痛评估调查,这些评判标准也有望用来区分眼部神经痛和其他眼部病变所导致的不适和疼痛^[30-33]。

角膜神经痛的辅助检查:(1)角膜激光扫描共聚焦显微镜检查 角膜神经痛的基础是角膜神经异常,角膜激光扫描共聚焦显微镜可用于角膜神经痛的早期诊断,目前角膜神经痛的特征性神经改变尚不明确,干眼角膜神经痛患者的角膜神经往往表现为角膜上皮下神经丛神经纤维数量减少、扭曲、微小神经瘤,角膜基质中神经丛纤细、盘绕、弯曲,并且神经周围常伴有

炎症细胞浸润^[34];(2)接触式角膜知觉测定 Cochet Bonnet 触觉测量仪可测量角膜知觉的敏感性,但目前该检查仪器在国内尚未普及;(3)神经肌电图检测 神经肌电图在角膜神经痛中的应用仍需要进一步积累依据。总之角膜神经知觉的检测方法目前尚不完善,相关研究任重道远。

4.2 鉴别诊断

4.2.1 单纯角膜神经痛 单纯角膜神经痛表现为角膜神经痛和干眼出现症状和体征分离。患者除泪液分泌量减少外,无其他干眼阳性体征,即干眼相关检查正常或接近正常,但患者表现出明显的角膜神经痛,且眼痛是唯一主诉或伴有畏光、异物感、睑无力、眼睑痉挛等。

4.2.2 中枢性神经痛 干眼相关角膜神经痛为周围神经痛,可通过局部点用麻醉药物来镇痛,如果滴用局部麻醉药物后仍感到疼痛不适则为中枢性神经痛。

5 干眼相关角膜神经痛的治疗

目前缺乏干眼相关角膜神经痛特异性的治疗方法,临床上大多依据其发病机制进行治疗,如抗炎、润滑眼表、促进角膜神经修复再生、针对感受器的镇痛、绷带镜等。当局部治疗效果不佳或伴有其他部位疼痛的患者要考虑全身干预或转诊治疗。干眼相关角膜神经痛治疗简要流程图 1。

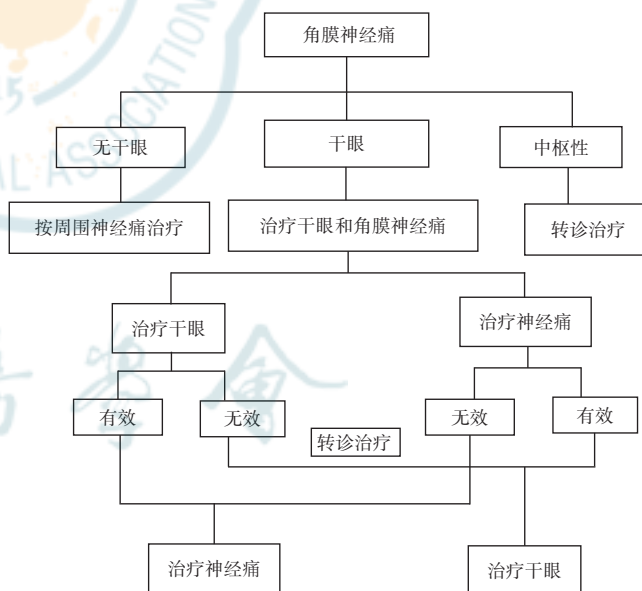


图 1 干眼角膜神经痛治疗流程图

5.1 抗炎治疗

炎症在干眼相关角膜神经痛中发挥重要作用,因此抗炎治疗能减轻炎症对角膜周围神经的损伤。已有研究表明糖皮质激素滴眼液联合自体血清治疗角膜神经痛的疗效要优于单独使用自体血清^[35]。我们在临床观察也发现联合使用 0.1% 氟米龙滴眼液和小牛血清蛋白提取物凝胶能显著改善干眼患者的角膜神经痛症状。除糖皮质激素外,局部使用免疫抑制剂也有显著的临床效果,常用的有 0.05% 的环孢素 A 和 0.1% 的他克莫司滴眼液^[36]。另外非甾体抗炎药物也有减轻角膜神经痛

的作用;LFA-1 拮抗剂和 2.5% 白细胞介素 1 受体拮抗剂等新型抗炎药物有望减轻干眼相关角膜神经痛^[37-39]。抗炎治疗的疗效取决于抗炎的时机和抗炎药物的选择,临床治疗的持续时间和频率需根据患者眼表状况以及对治疗的不同反应进行调整。

5.2 针对干眼治疗

人工泪液能减轻症状,稳定泪膜、改善眼表缺水状态、稀释炎症介质,降低泪液渗透压等,因此局部人工泪液是干眼和干眼相关神经痛不可或缺的治疗,如果长期使用建议选择不含防腐剂的人工泪液。

绷带镜具有镜后泪膜,能维持泪膜的稳定期、促进角膜上皮愈合、并减少眨眼相关的眼表损伤、减少睑缘相关因素导致的角膜神经痛,因此在干眼相关神经痛的治疗中具有一定的应用价值^[40]。

5.3 促进角膜神经纤维再生

研究表明多种因子能促进神经再生,包括神经生长因子(nerve growth factor, NGF)、白细胞介素 17、血管内皮生长因子等,其中 NGF 已经被美国食品药品监督管理局批准上市用于角膜神经的再生^[41]。自体血清中由于含有 NGF、维生素 A、表皮生长因子、纤维连接蛋白和胰岛素样生长因子 1 等有助于神经再生的成分,因此对角膜神经的再生有效,其中 20% 的自体血清是常用的治疗浓度,一般建议每天滴眼 8 次,连用 8 周,需要注意自体血清的保存和避免污染^[42]。

5.4 疼痛针对性治疗

炎症能引起眼表 TRPV1 激活,增强多觉型伤害性感受器的兴奋性,从而导致不同程度的角膜神经性疼痛^[43]。目前已有强效选择性、非竞争性 TRPV1 拮抗剂被研发出来,有望不久后用于角膜神经痛的治疗^[44]。另外,双重脑啡肽酶抑制剂 PL265,能减轻角膜疼痛并具有抗炎作用,也有望成为一种新型局部治疗药物。

5.5 睑缘治疗

某些干眼相关角膜神经痛和睑缘、睑板腺的状态相关,因此需要考虑睑缘相关疾病的治疗,可采用诸如眼睑热敷,睑缘清洁,睑板腺按摩、挤压,睑缘局部使用妥布霉素地塞米松眼膏,睫毛根部除鳞治疗,矢量热脉动(Lipiflow)和强脉冲光等治疗^[45]。

5.6 全身治疗

伴有身体多个部位神经疼痛的患者,应进行全身干预治疗或转诊处理,如焦虑抑郁相关的角膜神经痛建议精神科会诊,口服抗惊厥药(卡马西平)、三环类抗抑郁药(度洛西汀);神经因素相关的角膜神经痛,如神经压迫、中枢性神经痛等建议神经科会诊,颜面部带状疱疹引起的角膜神经痛主要是后遗神经痛,建议考虑疼痛科就诊,口服阿片类药物(曲马多片、吗啡、盐酸羟考酮、芬太尼等)、局部镇痛药、神经调节剂,晚期疼痛时可应用 γ -氨基丁酸,并采用刺激疗法和心理生理学疗法等;其他有明确干眼病因的患者则需要去相关专科就诊,如伴有风湿免疫的干眼相关角膜神经痛患者需风湿免疫科会诊。

6 展望

干眼及其相关角膜神经痛的机制复杂、治疗棘手,眼感觉神经生理学领域的进展解释了为什么某些干眼患者以疼痛为代表症状而与泪液状态无关的问题。目前亟待解决的问题主要是:(1)干眼引起的角膜神经痛与周围或中枢神经病理性眼痛的鉴别;(2)干眼引起的周围和中枢神经痛的分子通道和细胞改变,以及它们发生、发展并最终持续的机制;(3)角膜神经痛的简便检测方法;(4)研究特异性的角膜神经痛治疗方法。相信随着干眼发病机制和神经痛机制研究的不断深入,干眼相关角膜神经痛的病理机制会进一步揭示,推动角膜神经痛新的治疗方法的研发。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Galor A, Hamrah P, Haque S, et al. Understanding chronic ocular surface pain: an unmet need for targeted drug therapy [J]. *Ocul Surf*, 2022, 26: 148-156. DOI: 10.1016/j.jtos.2022.08.005.
- [2] Belmonte C, Gallar J. Cold thermoreceptors, unexpected players in tear production and ocular dryness sensations [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(6): 3888-3892. DOI: 10.1167/iovs.09-5119.
- [3] Belmonte C, Acosta MC, Merayo-Llodes J, et al. What causes eye pain? [J]. *Curr Ophthalmol Rep*, 2015, 3(2): 111-121. DOI: 10.1007/s40135-015-0073-9.
- [4] Meng ID, Kurose M. The role of corneal afferent neurons in regulating tears under normal and dry eye conditions [J]. *Exp Eye Res*, 2013, 117: 79-87. DOI: 10.1016/j.exer.2013.08.011.
- [5] Müller LJ, Pels L, Vrensen GF. Ultrastructural organization of human corneal nerves [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1996, 37(4): 476-488.
- [6] Marfurt CF, Cox J, Deek S, et al. Anatomy of the human corneal innervation [J]. *Exp Eye Res*, 2010, 90(4): 478-492. DOI: 10.1016/j.exer.2009.12.010.
- [7] He J, Bazan NG, Bazan HE. Mapping the entire human corneal nerve architecture [J]. *Exp Eye Res*, 2010, 91(4): 513-523. DOI: 10.1016/j.exer.2010.07.007.
- [8] Moulton EA, Borsook D. C-fiber assays in the cornea vs. skin [J/OL]. *Brain Sci*, 2019, 9(11): 320 [2022-07-14]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31718074>. DOI: 10.3390/brainsci9110320.
- [9] Belmonte C, Acosta MC, Gallar J. Neural basis of sensation in intact and injured corneas [J]. *Exp Eye Res*, 2004, 78(3): 513-525. DOI: 10.1016/j.exer.2003.09.023.
- [10] Belmonte C, Aracil A, Acosta MC, et al. Nerves and sensations from the eye surface [J]. *Ocul Surf*, 2004, 2(4): 248-253. DOI: 10.1016/s1542-0124(12)70112-x.
- [11] Justino AB, Barbosa MF, Neves TV, et al. Stephalagine, an aporphine alkaloid from *Annona crassiflora* fruit peel, induces antinociceptive effects by TRPA1 and TRPV1 channels modulation in mice [J/OL]. *Bioorg Chem*, 2020, 96: 103562 [2022-07-14]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31981911>. DOI: 10.1016/j.bioorg.2019.103562.
- [12] Weyer-Menkoff I, Lötsch J. TRPA1 sensitization produces hyperalgesia to heat but not to cold stimuli in human volunteers [J]. *Clin J Pain*, 2019, 35(4): 321-327. DOI: 10.1097/AJP.0000000000000677.
- [13] Straub RH. TRPV1, TRPA1, and TRPM8 channels in inflammation, energy redirection, and water retention; role in chronic inflammatory diseases with an evolutionary perspective [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2014, 92(9): 925-937. DOI: 10.1007/s00109-014-1175-9.
- [14] Piña R, Ugarte G, Campos M, et al. Role of TRPM8 channels in altered cold sensitivity of corneal primary sensory neurons induced by axonal

- damage[J]. *J Neurosci*, 2019, 39(41): 8177–8192. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0654-19.2019.
- [15] Olivares E, Salgado S, Maidana JP, et al. TRPM8-dependent dynamic response in a mathematical model of cold thermoreceptor[J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10(10): e0139314 [2022-07-20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26426259>. DOI: 10.1371/journal.pone.0139314.
- [16] MacIver MB, Tanelian DL. Structural and functional specialization of A delta and C fiber free nerve endings innervating rabbit corneal epithelium[J]. *J Neurosci*, 1993, 13(10): 4511–4524. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.13-10-04511.1993.
- [17] Acosta MC, Tan ME, Belmonte C, et al. Sensations evoked by selective mechanical, chemical, and thermal stimulation of the conjunctiva and cornea[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001, 42(9): 2063–2067.
- [18] McGowan DP, Lawrenson JG, Ruskell GL. Touch sensitivity of the eyelid margin and palpebral conjunctiva[J]. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 1994, 72(1): 57–60. DOI: 10.1111/j.1755-3768.1994.tb02738.x.
- [19] Devor M. Neuropathic pain: pathophysiological response of nerves to injury[M]//McMahon SB, Koltzenburg M, Tracey I, et al. *Wall and Melzack's Text Book of Pain*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier, 2013: 861–888.
- [20] Li W, Lin MC. Sex disparity in how pain sensitivity influences dry eye symptoms[J]. *Cornea*, 2019, 38(10): 1291–1298. DOI: 10.1097/ICO.0000000000002050.
- [21] Belmonte C. Pain, dryness, and itch sensations in eye surface disorders are defined by a balance between inflammation and sensory nerve injury[J]. *Cornea*, 2019, 38 Suppl 1: S11–S24. DOI: 10.1097/ICO.00000000000002116.
- [22] Belmonte C, Nichols JJ, Cox SM, et al. TFOS DEWS II pain and sensation report[J]. *Ocul Surf*, 2017, 15(3): 404–437. DOI: 10.1016/j.jtos.2017.05.002.
- [23] Begley C, Simpson T, Liu H, et al. Quantitative analysis of tear film fluorescence and discomfort during tear film instability and thinning[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(4): 2645–2653. DOI: 10.1167/iovs.12-11299.
- [24] Situ P, Begley CG, Simpson TL. Effects of tear film instability on sensory responses to corneal cold, mechanical, and chemical stimuli[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019, 60(8): 2935–2941. DOI: 10.1167/iovs.19-27298.
- [25] von Hehn CA, Baron R, Woolf CJ. Deconstructing the neuropathic pain phenotype to reveal neural mechanisms[J]. *Neuron*, 2012, 73(4): 638–652. DOI: 10.1016/j.neuron.2012.02.008.
- [26] Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain[J]. *Science*, 2000, 288(5472): 1765–1769. DOI: 10.1126/science.288.5472.1765.
- [27] Navasques-Cornago M, Morgan PB, Maldonado-Codina C. Lid margin sensitivity and staining in contact lens wear versus no lens wear[J]. *Cornea*, 2015, 34(7): 808–816. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000448.
- [28] Knop E, Korb DR, Blackie CA, et al. The lid margin is an underestimated structure for preservation of ocular surface health and development of dry eye disease[J]. *Dev Ophthalmol*, 2010, 45: 108–122. DOI: 10.1159/000315024.
- [29] McGowan DP, Lawrenson JG, Ruskell GL. Touch sensitivity of the eyelid margin and palpebral conjunctiva[J]. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 1994, 72(1): 57–60. DOI: 10.1111/j.1755-3768.1994.tb02738.x.
- [30] Galor A, Felix ER, Feuer W, et al. Dry eye symptoms align more closely to non-ocular conditions than to tear film parameters[J]. *Br J Ophthalmol*, 2015, 99(8): 1126–1129. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2014-306481.
- [31] Pekel E, Pekel G. Clinical characteristics of dry eye patients with chronic pain syndromes[J/OL]. *Am J Ophthalmol*, 2016, 166: 203 [2022-07-25]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27103576>. DOI: 10.1016/j.ajo.2016.03.022.
- [32] Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes[J]. *Neurology*, 2008, 70(18): 1630–1635. DOI: 10.1212/01.wnl.0000282763.29778.59.
- [33] Finnerup NB, Haroutounian S, Kamerman P, et al. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice[J]. *Pain*, 2016, 157(8): 1599–1606. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000492.
- [34] Yamaguchi T. Inflammatory response in dry eye[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(14): DES192–DES199. DOI: 10.1167/iovs.17-23651.
- [35] Siedlecki AN, Smith SD, Siedlecki AR, et al. Ocular pain response to treatment in dry eye patients[J]. *Ocul Surf*, 2020, 18(2): 305–311. DOI: 10.1016/j.jtos.2019.12.004.
- [36] Arcas JM, González A, Gers-Barlag K, et al. The immunosuppressant macrolide tacrolimus activates cold-sensing TRPM8 channels[J]. *J Neurosci*, 2019, 39(6): 949–969. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1726-18.2018.
- [37] Lollett IV, Galor A. Dry eye syndrome: developments and lifitegrast in perspective[J]. *Clin Ophthalmol*, 2018, 12: 125–139. DOI: 10.2147/OPHT.S126668.
- [38] Goldstein MH, Martel JR, Sall K, et al. Multicenter study of a novel topical interleukin-1 receptor inhibitor, isunakinra, in subjects with moderate to severe dry eye disease[J]. *Eye Contact Lens*, 2017, 43(5): 287–296. DOI: 10.1097/ICL.0000000000000276.
- [39] Sandoval HP, Fernández de Castro LE, Vroman DT, et al. A review of the use of ketorolac tromethamine 0.4% in the treatment of post-surgical inflammation following cataract and refractive surgery[J]. *Clin Ophthalmol*, 2007, 1(4): 367–371.
- [40] Dixon P, Ghosh T, Mondal K, et al. Controlled delivery of pifenidone through vitamin E-loaded contact lens ameliorates corneal inflammation[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2018, 8(5): 1114–1126. DOI: 10.1007/s13346-018-0541-5.
- [41] Xu D, Wu D, Qin M, et al. Efficient delivery of nerve growth factors to the central nervous system for neural regeneration[J/OL]. *Adv Mater*, 2019, 31(33): e1900727 [2022-07-28]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31125138>. DOI: 10.1002/adma.201900727.
- [42] Buzzi M, Versura P, Grigolo B, et al. Comparison of growth factor and interleukin content of adult peripheral blood and cord blood serum eye drops for cornea and ocular surface diseases[J]. *Transfus Apher Sci*, 2018, 57(4): 549–555. DOI: 10.1016/j.transci.2018.06.001.
- [43] Immke DC, Gavva NR. The TRPV1 receptor and nociception[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2006, 17(5): 582–591. DOI: 10.1016/j.semedb.2006.09.004.
- [44] Reaux-Le Goazigo A, Poras H, Ben-Dhaou C, et al. Dual enkephalinase inhibitor PL265: a novel topical treatment to alleviate corneal pain and inflammation[J]. *Pain*, 2019, 160(2): 307–321. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001419.
- [45] 晋秀明, 章悦. 关注干眼的系统治疗方法[J]. *中华实验眼科杂志*, 2019, 37(3): 218–223. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.03.011.
- Jin XM, Zhang Y. Focusing on systematic therapy of dry eye[J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2019, 37(3): 218–223. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.03.011.

(收稿日期:2022-07-29 修回日期:2023-02-16)

(本文编辑:张宇 骆世平)

