

塞奈吉明滴眼液治疗神经营养性角膜炎 效果评估

郝咪 程燕 程钰 王竞 吴洁

西安市第一医院眼科 西北大学附属第一医院眼科 陕西省眼科研究所, 西安 710000

通信作者: 吴洁, Email: wutu63@163.com

【摘要】 **目的** 探讨应用塞奈吉明滴眼液治疗神经营养性角膜炎(NK)的临床疗效。**方法** 采用系列病例观察研究,收集 2021 年 6—11 月在西安市第一医院确诊为中度及重度 NK 的患者 22 例 26 眼,给予塞奈吉明滴眼液点眼治疗,患眼角膜上皮愈合后结束治疗。患者在治疗前和治疗结束后进行眼部检查获取相关指标数据,其中主要指标包括经 Cochet-Bonnet 角膜知觉计测得的角膜知觉纤维长度、通过活体共聚焦显微镜对角膜神经进行的形态学检查及定量检查指标(如角膜神经纤维密度和神经分叉点数量)以及使用 Keratograph 眼表分析仪测得的泪河高度,次要指标包括最佳矫正视力(BCVA)及不良反应。**结果** 患者接受塞奈吉明滴眼液的平均治疗时间为(4.42±1.86)周,中重度患者角膜上皮完全愈合。治疗后角膜上皮缺损区及缺损区上方角膜知觉纤维长度较治疗前增加,差异均有统计学意义($Z=-2.45, -3.22$, 均 $P<0.05$)。缺损区下方、鼻侧、颞侧角膜知觉纤维长度与治疗前相比差异均无统计学意义($Z=-1.89, -0.31, -1.86$, 均 $P>0.05$)。治疗后患眼平均角膜神经纤维密度及角膜神经纤维分叉点数量较治疗前显著增加,差异均有统计学意义($Z=-3.95, -3.48$, 均 $P<0.01$)。治疗后泪河高度与治疗前相比差异无统计学意义($Z=-1.58, P=0.11$)。治疗后患眼 BCVA(LogMAR)为 0.22(0.10, 0.40),较治疗前的 0.52(0.30, 0.70)提高,差异有统计学意义($Z=-3.63, P<0.01$)。在接受塞奈吉明滴眼液治疗期间,3 眼用药后出现短暂性疼痛,1 眼眼压升高,给予对症处理,均恢复正常。**结论** 塞奈吉明滴眼液点眼治疗可修复 NK 患者角膜神经的形态及功能。

【关键词】 角膜炎; 神经生长因子; 塞奈吉明; 神经纤维; 角膜知觉

临床试验注册: <http://www.chictr.org.cn>, ChiCTR2100053592

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20220924-00450

Evaluation of the efficacy of cenegermin in the treatment of neurotrophic keratitis

Hao Mi, Cheng Yan, Cheng Yu, Wang Jing, Wu Jie

Department of Ophthalmology, Xi'an No. 1 Hospital, First Affiliated Hospital of Northwestern University, Shaanxi Institute of Ophthalmology, Xi'an 710000, China

Corresponding author: Wu Jie, Email: wutu63@163.com

【Abstract】 **Objective** To explore the clinical efficacy of cenegermin in the treatment of neurotrophic keratitis (NK). **Methods** An observational case series study was adopted. Twenty-two patients (26 eyes) with moderate and severe NK diagnosed in Xi'an No. 1 Hospital from June to November 2021 were collected and locally treated with cenegermin eye drop. After the corneal epithelium of the affected eye healed, the treatment ended. Relevant index data of patients before and after treatment were obtained through eye examination. The main indicators were the fiber length of corneal sensation measured by Cochet-Bonnet aesthesiometer, the morphological and quantitative indexes of corneal nerves by *in vivo* confocal microscopy, including the density of corneal nerve fibers and the number of nerve bifurcation points, and tear meniscus height measured by Keratograph Ocular Surface Analyzer. The secondary indicators were best corrected visual acuity (BCVA) and adverse reactions. This study adhered to the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Ethics Committee of Xi'an No. 1 Hospital (No. 2021-11). Written informed consent was obtained from each subject. **Results** The average treatment duration of patients receiving cenegermin was (4.42±1.86) weeks. After treatment, the corneal epithelial defect of moderate and severe patients healed completely. After treatment, the fiber length of sensation of corneal epithelial defect area and superior defect area were improved, the differences were statistically significant ($Z=-2.45, -3.22$; both at $P<0.05$). There was no significant difference in corneal sensation in inferior, nasal and temporal of corneal epithelial defect area between before and after treatment ($Z=-1.89, -0.31, -1.86$; all at $P>0.05$). After treatment, the average corneal nerve fiber density and the number of corneal nerve fiber bifurcation points in the affected eyes were significantly increased ($Z=-3.95, -3.48$; both at $P<0.01$). There was no significant difference in the tear meniscus height between before

and after treatment ($Z = -1.58, P = 0.11$). After treatment, the BCVA (LogMAR) of patients was 0.22 (0.10, 0.40), which was higher than 0.52 (0.30, 0.70) at baseline, and the difference was statistically significant ($Z = -3.63, P < 0.01$). During the treatment of cenergermin eye drops, transient pain occurred in 3 eyes, and intraocular pressure increased in 1 eye, which all returned to normal after symptomatic treatment. **Conclusions** Topical application of cenergermin can repair corneal nerve morphology and function in patients with NK.

[Key words] Keratitis; Nerve growth factor; Cenergermin; Nerve fibers; Corneal sensation

Trial Registration: <http://www.chictr.org.cn/ChiCTR2100053592>

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20220924-00450

神经营养性角膜炎 (neurotrophic keratitis, NK) 是一种罕见的三叉神经损伤引起的退行性角膜疾病,其病因包括病毒感染、外伤、手术、炎症等,凡是损伤三叉神经核到角膜神经末梢通路的疾病,均可造成神经营养性障碍及角膜神经反射功能减退,从而导致干眼、持续性上皮缺损、角膜溃疡,严重者可引起角膜基质溶解或穿孔,影响患眼视力,甚至可致盲^[1-2]。Dua 等^[3]根据临床严重程度和角膜知觉的改变将 NK 分为轻度、中度和重度 3 个阶段。轻度 NK 患者临床表现为仅有角膜上皮改变而无上皮缺损,泪膜不稳定,出现角膜 1 个或多个象限中角膜知觉减退或缺失;中度 NK 患者角膜上皮缺损但无基质缺损,同时伴角膜知觉减退;重度 NK 患者角膜基质受累,出现角膜溃疡,导致角膜基质溶解,甚至穿孔,伴有角膜知觉减退或缺失。NK 的治疗与其临床分期有关:对于轻度 NK 患者,可以使用不含防腐剂的人工泪液和泪点栓塞治疗;对于中度 NK 患者,可以使用自体血清、治疗性角膜绷带镜、睑裂缝合术或羊膜移植来促进愈合;重度 NK 的治疗旨在通过使用羊膜移植、眼睑缝合和角膜移植来预防角膜穿孔和促进角膜愈合。NK 的治疗原则包括:阻止角膜损伤进展,改善角膜三叉神经支配,以恢复角膜神经的营养供应,促进角膜更新和愈合^[4],恢复角膜神经及其营养供应是较理想的治疗方法。许多研究表明,生物因素,包括神经生长因子 (nerve growth factor, NGF)、神经肽 P 物质、血管内皮生长因子、色素上皮生长因子、二十二碳烯酸、脑垂体腺细胞激活蛋白等,能使神经纤维再生^[5-9]。NGF 是一种神经营养因子,广泛存在于人和动物体内,在血浆中全身循环,眼表组织和泪膜中也可以测得其表达;当 NGF 含量下降后,可能会导致某些神经疾患或神经再生障碍疾病。临床上,NGF 可用于治疗神经退行性疾病、糖尿病周围神经病变、退行性骨关节疾病、皮肤和角膜溃疡及促进伤口愈合等^[10]。塞奈吉明滴眼液即重组人神经生长因子 (recombinant human nerve growth factor, rhNGF),采用基因重组技术经大肠杆菌培养获得,与内源性 NGF 结构相同^[11]。欧美等国家进行了多中心、随机、双盲、

对照研究,证实其具有更高的角膜愈合率和较好恢复角膜神经功能的疗效^[12-13],是唯一被批准应用于 NK 治疗的创新生物滴眼液^[14]。2020 年我国国家药品监督管理局已批准塞奈吉明滴眼液用于临床治疗 NK。本研究拟对塞奈吉明滴眼液治疗 NK 后角膜上皮愈合、角膜神经纤维再生及角膜知觉恢复情况进行评估,以指导其临床应用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用系列病例观察研究,收集 2021 年 6—11 月在西安市第一医院诊断为中度及重度 NK 的患者 22 例 26 眼,其中男 13 例 15 眼,女 9 例 11 眼;右眼 13 眼,左眼 13 眼;患者年龄 4~74 岁,平均 (45.88±17.51) 岁。根据最新 NK 分期,中度患者 18 例 22 眼,重度患者 4 例 4 眼。NK 的诊断是根据患者的病史、裂隙灯显微镜检查、激光扫描共聚焦显微镜检查和角膜知觉测量进行的综合评估^[3]。NK 患者中 7 眼因病毒性角膜炎所致,9 眼因慢性眼表炎症、睑板腺功能障碍、干燥综合征等造成干眼所致,3 眼因长期眼部用药后出现,2 眼因角膜移植所致,2 眼为白内障手术后出现,2 眼系眼眶手术后出现,1 眼系颅脑外伤所致。纳入标准:在参与研究前,NK 患者经过至少 4 周的规范治疗,包括抗生素、人工泪液、角膜营养剂 (包括自体血清、小牛血去蛋白眼用凝胶等)、角膜绷带镜等的应用,但角膜病变区仍不能愈合。排除标准:角膜病变深度>2/3、角膜溶解合并感染、自身免疫性疾病相关的周边性角膜溃疡、眼内炎、青光眼及其他眼部疾病史。本研究遵循《赫尔辛基宣言》,研究方案经西安市第一医院伦理委员会批准 (批文号:2021-11),所有患者及患儿监护人均对本研究知情并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 用药方法 NK 患者局部点用塞奈吉明滴眼液 (20 μg/ml,意大利东佩医药有限公司),6 次/日,每

周复查,采用裂隙灯显微镜及荧光素染色观察角膜上皮愈合情况;根据每例患者的愈合情况逐周给药,直至角膜上皮完全愈合。若在治疗期间患者出现角膜病变处持续不愈合、合并感染等情况,及时更改治疗方案。在治疗期间,不使用角膜绷带镜,其余辅助用药包括 0.05% 环孢素滴眼液点眼 2 次/日、0.3% 加替沙星滴眼液点眼 2 次/日,病毒性角膜炎患者同时联合使用更昔洛韦眼用凝胶涂眼 2 次/日。

1.2.2 眼科检查 在治疗开始前和治疗结束时,患者接受眼部检查,包括最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、裂隙灯显微镜下角膜荧光素染色检查、角膜知觉测量、活体共聚焦显微镜(*in vivo* confocal microscopy, IVCM)(德国海德堡公司)检查和泪河高度测量。

1.2.2.1 角膜荧光素染色观察角膜上皮愈合情况 由同一检查者向患眼结膜囊内滴入荧光素钠,在裂隙灯显微镜下使用钴蓝光观察患者角膜上皮愈合情况,每周复查并拍照记录,直至角膜病变区染色阴性,以此为依据调整患者用药时间。

1.2.2.2 角膜知觉计测定角膜知觉 患者以坐姿向正前方注视,由同一检查者用 Cochet-Bonnet 角膜知觉计(法国 Luneau SA 公司)的尼龙纤维垂直触碰角膜,直至使尼龙纤维弯曲到刚可看到弯曲;尼龙纤维的长度从 6 cm 开始测量,每 5 mm 递减,直到患者感觉到接触。每根纤维长度测定 3 次,3 次有 2 次感觉阳性,记录尼龙纤维长度(cm);分别测量角膜病变区及角膜病变区上方、下方、鼻侧、颞侧角膜知觉。

1.2.2.3 IVCM 检查角膜神经纤维形态 同一检查者负责扫描聚焦角膜中央、上方、下方、鼻侧和颞侧 5 个象限,应用 ImageJ 软件中 NeuronJ 分析插件追踪角膜基底下神经纤维的形态、密度和分支的变化^[12,15]。分析前对图像进行匿名处理,以避免测量者倚倚。角膜神经纤维密度计算为每平方米长度,角膜神经纤维分叉点计数为数量。计算不同角膜区域不少于 5 张图像的平均神经密度和平均神经分叉点数。

1.2.2.4 眼表分析仪测量泪河高度 同一检查者使用 Keratograph 眼表分析仪(德国 Oculus 公司)在非接触状态下进行全自动测量,获得泪河高度(mm)。

1.2.2.5 视力检查 同一检查者

使用国际标准视力表进行 BCVA 检查,记录患者治疗前及治疗结束时的 BCVA,转换为最小分辨角对数(logarithm of the minimum angle of resolution, LogMAR)视力。

1.2.3 不良反应 记录患者用药过程中眼部是否出现不适症状和异常体征;不适症状包括眼部异物感、疼痛、畏光、瘙痒、视力下降等;异常体征包括结膜充血、角膜病变加重、前房炎症、眼压升高、眼底病变等。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 23.0 统计学软件进行统计分析。计量资料数据经 Shapiro-Wilk 检验证实符合正态分布者用 $\bar{x} \pm s$ 表示;不符合正态分布者用 $M(Q_1, Q_3)$ 表达,治疗前后各指标差异比较采用 Wilcoxon 符号秩检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后患眼角膜荧光素染色变化比较

经角膜荧光素染色检查,治疗前所有 NK 患者均存在持续性角膜上皮缺损,接受塞奈吉明滴眼液点眼治疗后,角膜上皮缺损范围逐渐缩小(图 1)。中重度患者接受塞奈吉明滴眼液的平均治疗时间为 (4.42 ± 1.86) 周。中度和重度患者角膜上皮愈合时间分别为 (4.50 ± 1.73) 和 (5.50 ± 1.91) 周。

2.2 治疗前后患眼角膜知觉变化的纤维长度比较

接受塞奈吉明滴眼液治疗后,角膜上皮缺损区及缺损区上方角膜知觉纤维长度较治疗前显著增加,差异均有统计学意义($Z = -2.45, -3.22$, 均 $P < 0.05$)。治疗前后角膜上皮缺损区下方、鼻侧及颞侧角膜知觉纤维长度比较,差异均无统计学意义($Z = -1.89, -0.31, -1.86$, 均 $P > 0.05$)(表 1)。

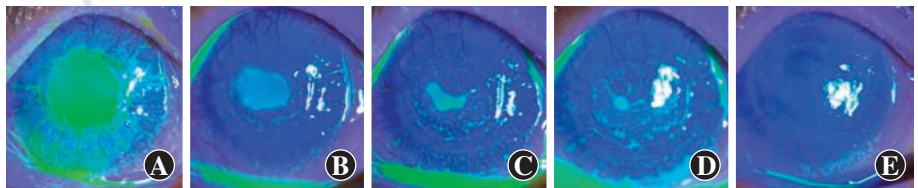


图 1 1 例 NK 患者治疗过程中角膜荧光素染色检查 患者女,74 岁,角膜移植术后持续性角膜上皮缺损,塞奈吉明滴眼液治疗 8 周。患者接受治疗前,角膜移植片中央可见圆形上皮缺损区;治疗第 2、4、6 周,角膜移植片上皮缺损区范围逐渐缩小;治疗第 8 周,角膜上皮完全愈合 A:治疗前 B:治疗第 2 周 C:治疗第 4 周 D:治疗第 6 周 E:治疗第 8 周

Figure 1 Corneal fluorescein staining of a NK patient receiving treatment A 74-year-old female patient after keratoplasty with a persistent corneal epithelial defect was treated with cenegermin for 8 weeks. Before treatment, the round epithelial defect area was seen in the center of the corneal graft. At the 2nd, 4th, 6th week of treatment, the epithelial defect area of corneal graft gradually shrank. At the 8th week of treatment, the corneal epithelial defect healed completely A: Before treatment B: 2nd week of treatment C: 4th week of treatment D: 6th week of treatment E: 8th week of treatment

表 1 NK 患者治疗前后不同部位角膜知觉纤维长度比较 [$M(Q_1, Q_3)$, cm]

Table 1 Comparison of fiber length changes in different regions of corneal sensation in NK patients between before and after treatment [$M(Q_1, Q_3)$, cm]

时间	眼数	角膜上皮缺损区	缺损区上方	缺损区下方	缺损区鼻侧	缺损区颞侧
治疗前	26	4.25(3.00,5.38)	4.00(3.00,5.00)	5.25(3.63,5.50)	5.50(3.75,6.00)	4.75(2.88,5.88)
治疗后	26	5.00(4.13,5.50)	5.25(3.50,5.86)	5.25(5.00,6.00)	5.25(4.00,6.00)	5.50(4.13,6.00)
Z 值		-2.45	-3.22	-1.89	-0.31	-1.86
P 值		0.014	0.001	0.060	0.755	0.063

注:(Wilcoxon 符号秩检验) NK:神经营养性角膜炎
Note:(Wilcoxon rank sum test) NK:neurotrophic keratitis

2.3 治疗前后患眼角膜神经纤维密度和分叉点数量比较

治疗前,患者角膜神经纤维稀疏、粗细不匀、走行扭曲不规则,接受塞奈吉明滴眼液治疗后,角膜神经纤维密度增加,走行逐渐正常(图 2)。治疗后角膜神经纤维密度和角膜神经纤维分叉点数量较治疗前明显增多,差异均有统计学意义($Z = -3.95, -3.48$, 均 $P < 0.01$)(表 2)。

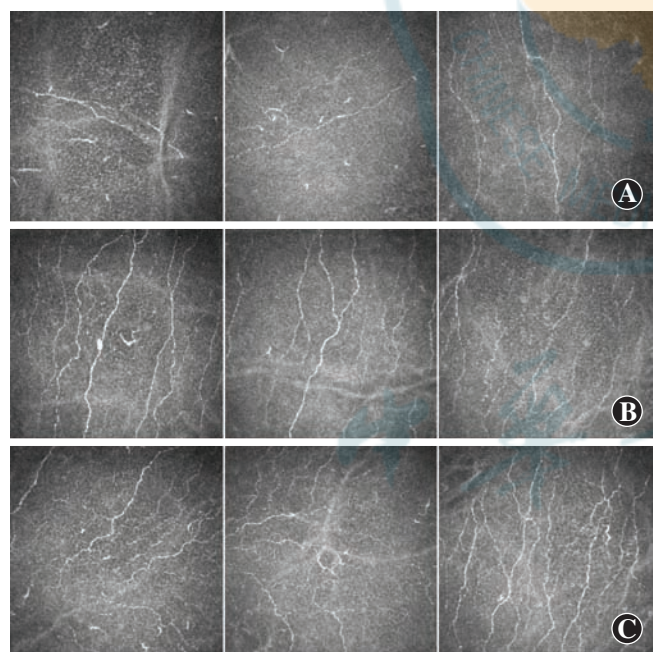


图 2 1 例 NK 患者治疗过程中 IVCM 图像 患者女,42 岁,病毒性角膜炎,塞奈吉明滴眼液点眼治疗 6 周。治疗前,患者角膜神经纤维较稀疏;治疗第 3 周和第 6 周,角膜神经纤维密度、神经纤维分支较治疗前逐渐增多 从左至右为检查时随机选取的 3 张图像 A:治疗前 B:治疗第 3 周 C:治疗第 6 周

Figure 2 IVCM images of a NK patient's cornea receiving treatment A 42-year-old female patient with viral keratitis was treated with cenergermin for 6 weeks. At baseline, her corneal nerve fibers were sparse. Her corneal nerve fiber density and nerve fiber branches were significantly increased at the 3rd and 6th week of treatment From left to right were the 3 images randomly selected during the examination A:Before treatment B:3rd week of treatment C:6th week of treatment

2.4 治疗前后患眼泪河高度比较

经塞奈吉明滴眼液治疗后患眼泪河高度与治疗前相比差异无统计学意义($Z = -1.58, P = 0.11$)(表 3)。

2.5 治疗前后患眼 BCVA 比较

治疗后患眼 BCVA 较治疗前明显提高,差异有统计学意义($Z = -3.63, P < 0.01$)(表 3)。

表 2 NK 患者治疗前后角膜神经纤维密度和分叉点数量比较 [$M(Q_1, Q_3)$]

Table 2 Comparison of corneal nerve fiber density and the number of bifurcation points in NK patients between before and after treatment [$M(Q_1, Q_3)$]

时间	眼数	角膜神经纤维密度($\mu\text{m}/\text{mm}^2$)	角膜神经纤维分叉点数量(个)
治疗前	26	5 330.91(2 575.64, 9 112.80)	1.91(1.00,3.26)
治疗后	26	7 700.81(5 736.44,13 130.64)	3.38(2.00,4.68)
Z 值		-3.95	-3.48
P 值		<0.001	0.001

注:(Wilcoxon 符号秩检验) NK:神经营养性角膜炎
Note:(Wilcoxon rank sum test) NK:neurotrophic keratitis

表 3 NK 患者治疗前后 BCVA 和泪河高度比较 [$M(Q_1, Q_3)$]

Table 3 Comparison of BCVA and tear meniscus height in NK patients between before and after treatment [$M(Q_1, Q_3)$]

时间	眼数	BCVA(LogMAR)	泪河高度(mm)
治疗前	26	0.52(0.30,0.70)	0.17(0.11,0.28)
治疗后	26	0.22(0.10,0.40)	0.17(0.12,0.18)
Z 值		-3.63	-1.58
P 值		<0.01	0.11

注:(Wilcoxon 符号秩检验) NK:神经营养性角膜炎;BCVA:最佳矫正视力;LogMAR:最小分辨角对数

Note:(Wilcoxon rank sum test) NK:neurotrophic keratitis;BCVA:best corrected visual acuity; LogMAR: logarithm of the minimum angle of resolution

2.6 不良反应

3 眼局部点用塞奈吉明滴眼液后即刻出现短暂性眼部疼痛,持续数分钟,患者可耐受,连续用药 3~5 d 后眼部疼痛症状逐渐减轻至消失;在此期间,患者点用塞奈吉明滴眼液后,继续点用无防腐剂人工泪液 1 滴,拭去停留在睑裂外的多余药液,疼痛症状可缓解。

1 眼在使用塞奈吉明滴眼液后 4 d 眼压达 28 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 联合使用盐酸卡替洛尔滴眼液 2 次/日, 眼压降至正常范围, 治疗结束后, 眼压恢复正常。其余患者未观察到不良反应。

3 讨论

角膜中神经分布密集, 其感觉神经主要来源于三叉神经眼支的睫状长神经和睫状短神经^[16]。角膜的感觉神经末梢对维持眼表及角膜的正常功能起着关键作用, 通过引起疼痛和刺激等眼部症状, 触发瞬目和溢泪等保护性反射; 同时角膜上皮与三叉神经细胞之间相互作用, 神经元释放旁分泌因子, 刺激上皮细胞生长和分化, 而角膜上皮细胞释放 NGF 等因子, 促进神经突延伸和存活^[2]。当去神经支配时, 如手术、外伤或疾病会损害角膜愈合, 降低角膜敏感性, 并可能导致眼表功能完整性改变, NK 则是由三叉神经损伤引起的角膜退行性疾病。NK 传统的治疗方法包括不含防腐剂的人工泪液、自体血清、角膜绷带镜、羊膜移植、结膜瓣遮盖, 睑裂缝合等, 角膜移植是最后挽救视力的办法, 但是由于患者自身角膜知觉的减退, 术后角膜移植片上皮持续不愈合, 可能导致角膜再次溶解, 从而引发溃疡^[17], 但以上方法多为对症治疗, 并未从根本上修复损伤的角膜神经。针对神经的治疗目前有神经移植手术, 即自体神经移植微创的角膜神经化手术, 选取额神经、腓肠神经或对侧正常神经分支转位, 但其手术操作较为复杂, 远期疗效尚需观察^[18]; NGF 由神经支配的靶细胞分泌, 反哺神经组织, 参与维持神经元的存活, 也可调节相关组织的生长、增生及分化^[4]; 在眼部, NGF 可由角膜上皮、基质、内皮、角膜缘干细胞及结膜等细胞合成和分泌, 同时 NGF 可与高亲和力受体 (tropomyosin receptor kinase A, TrkA) 和低亲和力受体 (p75 neurotrophin receptor, p75NTR) 结合^[19], 起到维持细胞存活, 促进细胞迁移、增生、分化的作用。TrkA 和 p75NTR 在多种眼表相关的细胞中表达, 包括角膜神经细胞、上皮细胞、基质细胞和内皮细胞等^[10, 20]。rhNGF 由基因重组技术获得, 本研究对 rhNGF 治疗中重度 NK 的效果进行评估, 为 rhNGF 用于修复角膜神经形态及功能提供临床依据。

Bonini 等^[21]在欧洲地区进行了多中心随机双盲对照 II 期临床试验, 对 NK 患者局部点用塞奈吉明滴眼液的疗效进行了 8 周的评估, 入组患者为中、重度 NK 患者, 角膜愈合定义为在角膜病变区域荧光素染色 < 0.5 mm, 结果显示在治疗的第 4 周, 20 μg/ml 塞奈吉明组 58.0% 患眼角膜完全愈合, 赋形剂组仅有

19.6%; 在治疗的第 8 周时, 20 μg/ml 塞奈吉明组的角膜愈合率为 74.0%, 赋形剂组为 43.0%。Pflugfelder 等^[13]在美国进行的多中心随机双盲对照 II 期临床试验中, 入组患者为中重度 NK 患者, 局部使用塞奈吉明滴眼液治疗 8 周后, 患者角膜愈合率为 70%, 而对照组仅为 28%。

本研究纳入中度 NK 患者 18 例 22 眼和重度 NK 患者 4 例 4 眼, 中度和重度 NK 患者角膜愈合时间分别为 (4.50 ± 1.73) 和 (5.50 ± 1.91) 周。本研究未严格进行 8 周治疗, 而是根据患者角膜恢复情况按周给药。持续性角膜上皮缺损的中度 NK 患者, 如果经过 rhNGF 治疗可以达到上皮愈合, 就能避免角膜损伤进一步发展为角膜溃疡, 有效保留患者视力, 具有重要的临床意义。此外, 根据本研究结果, 部分 NK 患者可能不需要持续 8 周的治疗就可以达到很好的疗效。因此, 塞奈吉明滴眼液治疗 NK 患者的疗程和效果可能与患者的病程和程度分级有关, 需要在后续的研究中进一步证实。

多项研究发现, 中、重度 NK 患者使用 rhNGF 治疗 8 周后视力与对照组比较差异无统计学意义^[13-14, 21]; 而 Yavuz Saricay 等^[22]采用对照临床研究评估了轻度 NK 患者使用塞奈吉明滴眼液的疗效, 入组患者接受塞奈吉明滴眼液治疗 8 周, 基线时平均 BCVA 为 20/30, 治疗后平均 BCVA 提高至 20/25, 差异有统计学意义; 本研究中治疗后 BCVA 较治疗前提高, 差异有统计学意义, 考虑视力不一定能反映 NK 的严重程度或愈合状态, 影响视力的因素还可能与角膜缺损的位置及深度, 角膜上皮愈合过程中产生的光学像差、瘢痕形成等相关。

Mastropasqua 等^[12]研究发现, 使用塞奈吉明滴眼液后, 与基线相比, 角膜基底下神经纤维平均密度在第 4 周和第 8 周显著提高。治疗后 4 周, 神经分支数量增多、神经纤维直径增粗, 同时伴随患者角膜颞下、鼻下、鼻上象限和上皮缺损区域的角膜知觉显著提高; 治疗后第 4 周和第 8 周泪液分泌增加; 同时发现角膜溃疡愈合和角膜知觉的提高与角膜基底下神经再生相关。但美国的一项多中心随机双盲对照研究中发现, 患者角膜知觉改善差异无统计学意义, 但反射性溢泪表现出有利于 rhNGF 治疗的趋势^[13]。本研究发现随着治疗进展, 角膜神经纤维密度及分支增加; 角膜上皮缺损区及缺损区上方角膜知觉显著增加, 但泪河高度无明显改善。分析其原因, 一方面考虑 rhNGF 通过与受体结合的神经反射调节泪膜功能, 但本研究纳入的 NK 患者中, 与不同程度的干眼、病毒性角膜炎等病因

造成患者结膜杯状细胞等眼表相关功能细胞的损伤可能相关,同时本研究中患者治疗时间较短,角膜神经功能修复可能需要更长的时间;另一方面,本研究样本量较小,随访时间较短,因此仍需延长用药及随访时间、增大样本量进一步研究。但本研究结果仍能提示塞奈吉明滴眼液可逐渐修复角膜神经的形态及功能。

本研究的局限性在于样本量较小、治疗后观察时间短、未进行随机对照研究、循证证据等级较低。虽然从原理上分析塞奈吉明滴眼液治疗 NK 属于对因治疗,十分有应用前景,但因其价格比较昂贵,从而限制了塞奈吉明滴眼液在临床上的大规模使用。对于用药后角膜神经形态及功能的改变,仍需更大样本量和更长时间的随访进一步研究,以期为我国治疗中重度 NK 研究获得更多的数据支持。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 郝咪:直接参与选题、酝酿和设计试验、实施研究、采集数据、分析/解释数据、起草文章;程燕、程钰、王竞:直接参与选题、酝酿和设计试验、实施研究、采集数据、分析/解释数据;吴洁:直接参与选题、酝酿和设计试验、对文章的知识性内容进行审阅及定稿

参考文献

- [1] 中华医学会眼科学分会角膜病学组. 中国神经营养性角膜炎诊断及治疗专家共识(2021年)[J]. 中华眼科杂志, 2021, 57(2): 90-94. DOI:10.3760/cma.j.cn112142-20201028-00715. Keratology Group of Ophthalmology Branch of Chinese Medical Association. Consensus of experts on diagnosis and treatment of neurotrophic keratitis in China (2021)[J]. Chin J Ophthalmol, 2021, 57(2): 90-94. DOI:10.3760/cma.j.cn112142-20201028-00715.
- [2] Versura P, Giannaccare G, Pellegrini M, et al. Neurotrophic keratitis: current challenges and future prospects[J]. Eye Brain, 2018, 10: 37-45. DOI:10.2147/EB.S117261.
- [3] Dua HS, Said DG, Messmer EM, et al. Neurotrophic keratopathy[J]. Prog Retin Eye Res, 2018, 66: 107-131. DOI:10.1016/j.preteyeres.2018.04.003.
- [4] Lambiase A, Sacchetti M, Bonini S. Nerve growth factor therapy for corneal disease[J]. Curr Opin Ophthalmol, 2012, 23(4): 296-302. DOI:10.1097/ICU.0b013e3283543b61.
- [5] Li Z, Burns AR, Han L, et al. IL-17 and VEGF are necessary for efficient corneal nerve regeneration[J]. Am J Pathol, 2011, 178(3): 1106-1116. DOI:10.1016/j.ajpath.2010.12.001.
- [6] Patel DV, McGhee CN. *In vivo* confocal microscopy of human corneal nerves in health, in ocular and systemic disease, and following corneal surgery: a review[J]. Br J Ophthalmol, 2009, 93(7): 853-860. DOI:10.1136/bjo.2008.150615.
- [7] Esquenazi S, Bazan HE, Bui V, et al. Topical combination of NGF and DHA increases rabbit corneal nerve regeneration after photorefractive keratectomy[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2005, 46(9): 3121-3127. DOI:10.1167/iovs.05-0241.
- [8] He J, Cortina MS, Kakazu A, et al. The PEDF neuroprotective domain plus DHA induces corneal nerve regeneration after experimental surgery[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2015, 56(6): 3505-3513. DOI:10.1167/iovs.15-16755.
- [9] 万珊珊, 周庆军, 谢立信. 神经肽 P 物质与神经营养性角膜病变的关系及其应用现状[J]. 中华实验眼科杂志, 2019, 37(3): 233-237. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.03.015. Wan SS, Zhou QJ, Xie LX. Research advances in relationship between substance P and neurotrophic keratopathy and its application[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2019, 37(3): 233-237. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.03.015.
- [10] Rocco ML, Soligo M, Manni L, et al. Nerve growth factor: early studies and recent clinical trials[J]. Curr Neuropharmacol, 2018, 16(10): 1455-1465. DOI:10.2174/1570159X16666180412092859.
- [11] Sheha H, Tighe S, Hashem O, et al. Update on cenegermin eye drops in the treatment of neurotrophic keratitis[J]. Clin Ophthalmol, 2019, 13: 1973-1980. DOI:10.2147/OPHT.S185184.
- [12] Mastropasqua L, Lanzini M, Dua HS, et al. *In vivo* evaluation of corneal nerves and epithelial healing after treatment with recombinant nerve growth factor for neurotrophic keratopathy[J]. Am J Ophthalmol, 2020, 217: 278-286. DOI:10.1016/j.ajo.2020.04.036.
- [13] Pflugfelder SC, Massaro-Giordano M, Perez VL, et al. Topical recombinant human nerve growth factor (cenegermin) for neurotrophic keratopathy: a multicenter randomized vehicle-controlled pivotal trial[J]. Ophthalmology, 2020, 127(1): 14-26. DOI:10.1016/j.ophtha.2019.08.020.
- [14] Deeks ED, Lamb YN. Cenegermin: a review in neurotrophic keratitis[J]. Drugs, 2020, 80(5): 489-494. DOI:10.1007/s40265-020-01289-w.
- [15] Mastropasqua L, Nubile M, Lanzini M, et al. *In vivo* microscopic and optical coherence tomography classification of neurotrophic keratopathy[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(5): 6108-6115. DOI:10.1002/jcp.27345.
- [16] Bremond-Gignac D, Daruich A, Robert MP, et al. Recent innovations with drugs in clinical trials for neurotrophic keratitis and refractory corneal ulcers[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2019, 28(11): 1013-1020. DOI:10.1080/13543784.2019.1677605.
- [17] Dohlman TH, Singh RB, Dana R. Advances in the medical management of neurotrophic keratitis[J]. Semin Ophthalmol, 2021, 36(4): 335-340. DOI:10.1080/08820538.2021.1900282.
- [18] Lee B, Khan MA, Ngo QD, et al. Minimally invasive, indirect corneal neurotization using an ipsilateral sural nerve graft for early neurotrophic keratopathy[J/OL]. Am J Ophthalmol Case Rep, 2022, 27: 101585 [2023-07-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35664449/>. DOI:10.1016/j.ajoc.2022.101585.
- [19] Dhillon VK, Elalfy MS, Al-Aqaba M, et al. Anaesthetic corneas with intact sub-basal nerve plexus[J]. Br J Ophthalmol, 2014, 98(3): 417-418. DOI:10.1136/bjophthalmol-2013-303890.
- [20] Cruzat A, Qazi Y, Hamrah P. *In vivo* confocal microscopy of corneal nerves in health and disease[J]. Ocul Surf, 2017, 15(1): 15-47. DOI:10.1016/j.jtos.2016.09.004.
- [21] Bonini S, Lambiase A, Rama P, et al. Phase II randomized, double-masked, vehicle-controlled trial of recombinant human nerve growth factor for neurotrophic keratitis[J]. Ophthalmology, 2018, 125(9): 1332-1343. DOI:10.1016/j.ophtha.2018.02.022.
- [22] Yavuz Saricay L, Bayraktutar BN, Lilley J, et al. Efficacy of recombinant human nerve growth factor in stage I neurotrophic keratopathy[J]. Ophthalmology, 2022, 129(12): 1448-1450. DOI:10.1016/j.ophtha.2022.08.014.

(收稿日期:2023-08-10 修回日期:2023-12-12)

(本文编辑:刘艳 施晓萌)