

· 综 述 ·

神经肽在角膜疾病中的应用研究进展

杨柳 综述 栗占荣 李景果 审校

河南省人民医院眼科 河南省立眼科医院 郑州大学人民医院, 郑州 450003

通信作者: 李景果, Email: lijingguo@zzu.edu.cn

【摘要】 神经肽作为一类具有神经调节和免疫调节功能的小分子活性物质,在角膜病理生理过程中发挥着关键作用。神经肽由支配角膜的三叉神经元合成、储存和分泌,通过 G 蛋白偶联受体与免疫细胞、上皮细胞和基质细胞等沟通,形成复杂的信号网络,维持眼表稳态。正常情况下,神经肽的释放能促进角膜修复和防止病原体入侵。然而,神经肽合成异常或受体功能障碍会导致眼表稳态失衡,进而引发多种眼部疾病。本文就神经肽在角膜疾病中的应用研究进展进行综述,重点分析降钙素基因相关肽、P 物质、神经肽 Y 等关键神经肽在角膜损伤修复、炎症调节、神经再生及疼痛管理中的作用机制和治疗潜力。同时,探讨新型给药策略、神经肽调节剂的研发进展以及当前面临的挑战和未来发展方向,以期能为角膜疾病的临床治疗提供理论依据和新思路。

【关键词】 角膜; 神经肽; 降钙素基因相关肽**基金项目:** 国家自然科学基金 (52173143)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20241029-00302

Progress in the application of neuropeptides to corneal diseases

Yang Liu, Li Zhanrong, Li Jingguo

Department of Ophthalmology, Henan Provincial People's Hospital, Henan Eye Hospital, People's Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450003, China

Corresponding author: Li Jingguo, Email: lijingguo@zzu.edu.cn

【Abstract】 Neuropeptides, as a class of small molecule active substances with neuroregulatory and immunomodulatory functions, play a key role in the physiological and pathological processes of the cornea. Neuropeptides are synthesized, stored, and secreted by the trigeminal neurons that innervate the cornea, and communicate with immune cells, epithelial cells, and stromal cells through G protein-coupled receptors, forming a complex signaling network that maintains ocular surface homeostasis. Under normal circumstances, the release of neuropeptides promotes corneal repair and prevents pathogen invasion. However, abnormal neuropeptide synthesis or receptor dysfunction can lead to an imbalance in ocular surface homeostasis, triggering various eye diseases. This article systematically reviews the research progress of neuropeptides in corneal diseases, focusing on the mechanism of action and therapeutic potential of key neuropeptides such as calcitonin gene-related peptide, substance P, and neuropeptide Y in corneal injury repair, inflammation regulation, nerve regeneration, and pain management. At the same time, this article discusses the development of new drug delivery strategies, the research progress of neuropeptide modulators, as well as the current challenges and future development directions to provide theoretical basis and new ideas for the clinical treatment of corneal diseases.

【Key words】 Cornea; Neuropeptide; Calcitonin gene-related peptide**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (52173143)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20241029-00302

角膜是人体神经分布最密集的组织。角膜的神经支配源于三叉神经眼支的鼻睫神经,这些神经纤维在角膜中形成复杂的上皮下神经丛。角膜神经不仅负责感觉的传递,还具有多种重要的生理功能,在调节角膜感觉、维持角膜结构的完整性、促进伤口修复以及调节角膜局部的炎症和免疫反应等方面发挥着重要作用^[1]。这些神经丛通过分泌不同的神经肽发挥各种

调节作用,参与角膜生理稳态的维持和病理过程的发生^[2]。

神经肽是由神经细胞合成、储存和分泌,并作用于神经底物的肽类,一般为 3~100 个氨基酸残基^[3]。许多神经肽定位于伤害性传入神经纤维,包括薄髓鞘的 Aδ 疼痛纤维和无髓鞘的 C 纤维^[4]。神经肽与其他肽的区别在于其是由神经细胞分泌的,且其作用主要为增强神经元的各类活动,如神经源性炎

症等^[5]。神经肽分泌后,既能作用于神经元和胶质细胞^[6],也能作用于免疫细胞,如巨噬细胞、T 细胞等^[7]。目前已知的神经肽受体包括 44 种,其中大多数为细胞膜上的 G 蛋白偶联受体(G-protein-coupled receptors, GPCR)家族的视紫红质样受体和分泌素样受体^[8-9]。神经肽及其同源受体参与许多生理和行为功能,如炎症性疾病、疼痛调节、癫痫、精神疾病、学习和记忆等^[10-11]。角膜神经肽不仅作为神经递质传递感觉信号,在维持角膜稳态和眼表微环境以及角膜创伤修复等多种病理生理过程中发挥着关键作用^[2],更是神经-免疫-上皮轴的关键调节因子,在维持角膜健康中发挥着至关重要的作用。

近年来,随着对神经-免疫-上皮细胞相互作用机制的深入研究,神经肽在角膜疾病中的作用日益受到重视。尤其是在干眼、神经营养性角膜病变、感染性角膜疾病及角膜神经痛等疾病中,神经肽的表达模式和功能状态发生了显著改变,成为潜在的治疗靶点和生物标志物。本文全面梳理神经肽在角膜疾病中的应用研究进展,为开发基于神经肽的新型角膜疾病治疗策略提供理论依据和方向。

1 角膜神经肽分类与角膜生理功能

1.1 角膜的神经支配与神经肽分布

角膜神经主要来源于三叉神经眼支,其次还有来源于颈上神经节的交感神经与其伴行。研究表明,角膜基质层神经丛包含 19 000~44 000 个轴突,角膜丰富的感觉神经末梢主要由 3 类功能性感觉神经丛(包括多模式伤害感受器、纯机械伤害感受器和冷感器)组成。这些感受器感知到不同类型的刺激(如机械、化学或热刺激)时,会迅速触发相应的保护反射^[1]。神经束通过角巩膜缘进入周边角膜形成角膜缘神经丛,随后神经纤维垂直于角膜缘通过角膜基质进入角膜并形成小分支,最终到达角膜上皮中心。这些神经纤维不仅负责感觉传导,还通过释放神经肽调节角膜的生理功能和免疫应答。

角膜神经中含有多种神经肽,角膜神经通过无髓鞘的 C 纤维合成和释放生物活性小分子肽,P 物质(substance P, SP)和降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)是研究较为广泛的角膜神经肽,共同存在于约 2/3 的角膜神经纤维中。30%~60%支配角膜的三叉神经元是 CGRP 免疫反应阳性,10%~20%是 SP 阳性^[12]。此外,三叉神经末梢还可释放血管活性肠肽(vasoactive intestinal polypeptide, VIP)、神经肽 Y(neuropeptide Y, NPY)、垂体腺苷酸环化酶激活多肽(pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide, PACAP)等神经肽。研究表明,同一神经末梢可释放不同的神经肽。例如,大多数 CGRP 阳性的神经 SP 也是阳性, CGRP 或 SP 阳性的神经也可分泌 PACAP^[13-14]。其他重要的神经肽还包括 α-黑素细胞刺激素(α-melanocyte-stimulating hormone, α-MSH)。其中 CGRP、SP、PACAP 属于感觉神经肽, NPY 为交感神经相关神经肽。这些神经肽在角膜中具有特定的分布模式和功能分工。比如, CGRP 主要分布于角膜上皮层和基质层,参与角膜感觉传递和炎症调节; SP 主要存在于角膜上皮细胞和神经纤维中,促进细胞增殖和炎症介质释放^[15]。角膜神经支配及神经肽分布见图 1。

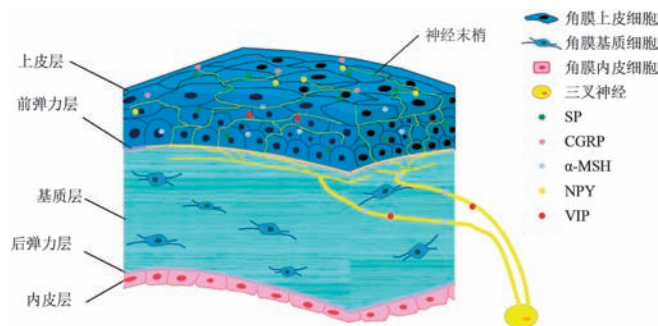


图1 角膜神经肽分布及位置 神经纤维于角膜前 1/3 基质层处进入角膜组织,进入后迅速形成分支并向上皮层方向延展,形成上皮下神经丛 SP:P 物质;CGRP:降钙素基因相关肽;α-MSH:α-黑素细胞刺激素;NPY:神经肽 Y;VIP:血管活性肠肽

1.2 神经肽在维持角膜稳态中的作用

角膜感觉神经通过释放神经肽,调节瞬目反射和泪液分泌,从而维持泪膜稳定和角膜稳态。研究发现,角膜感觉神经功能障碍会导致泪液产生减少约 56.6%,这主要是由神经肽分泌减少导致^[16]。SP 能够增强杯状细胞功能和黏蛋白分泌,稳定泪膜^[17]。而 CGRP 则通过限制过度中性粒细胞浸润,防止慢性炎症,间接维护泪膜稳定性^[18]。在干眼中,神经肽的失衡会导致泪膜不稳定和眼表炎症,形成恶性循环。

神经肽可提供营养支持作用维持角膜上皮完整性。角膜上皮是眼表的第 1 道防线,其完整性的维持依赖于神经肽的精细调控。SP 和 CGRP 通过促进上皮细胞增殖和迁移,直接参与上皮屏障的维持和修复。研究表明,SP 能够通过激活 NK1 受体,增强角膜上皮细胞的有丝分裂活性,促进 DNA 合成和细胞增殖^[19]。在体外实验中,SP、CGRP 和乙酰胆碱共同维持着适当的上皮增殖速率。CGRP 则通过激活腺苷酸环化酶,增加细胞内环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)浓度,随后激活蛋白激酶 A、C 和 MAP 激酶通路,这些信号通路共同调节上皮迁移和增殖^[20]。研究发现, CGRP 处理能够促进人角膜上皮细胞增殖,增加 Ki67 阳性细胞数量,并促进伤口愈合^[21]。此外,神经肽还通过影响细胞间连接和基底膜合成来维持上皮完整性。CGRP 被证明可以促进层粘连蛋白的分泌,层粘连蛋白是基底膜的重要组成部分,对于上皮稳定性维持至关重要。

CGRP 还能保护角膜内皮细胞密度、形态和泵功能,维持角膜处于透明状态^[18]。此外非神经肽如神经生长因子(nerve growth factor, NGF)也可提供神经营养支持,维持角膜上皮和神经细胞的存活与功能完整性^[22]。角膜主要神经肽的来源、主要受体及生物学功能见表 1。

2 神经肽在角膜相关疾病中的作用机制及应用

在角膜损伤、感染或应激时,神经肽通过与其靶细胞(如上皮细胞、免疫细胞、成纤维细胞等)上的特异性受体结合,启动复杂的细胞内信号通路,从而精确调控眼表的免疫应答、细胞增殖、血管生成及神经修复等一系列生理病理过程(图 2)。近年来,随着对神经免疫相互作用研究的深入,神经肽在干眼、神

经营养性角膜病变、感染性角膜炎及角膜新生血管等多种眼表疾病中的重要作用日益凸显,神经肽在主要角膜疾病中的应用现状见表 2。

表 1 常见角膜神经肽类型及主要生物学功能

神经肽类型	主要来源	主要受体	生物学功能
SP	感觉神经末梢	NK1R	促进上皮增殖、免疫调节
	上皮细胞	NK2R	疼痛传导、血管生成
	免疫细胞	NK3R	
CGRP	感觉神经末梢	CLR	促进上皮修复、抗纤维化、抗炎、内皮保护
		RAMP1	
α -MSH	神经元上皮细胞	MC1R-MC5R	抗炎、抗氧化、内皮保护
NPY	交感神经末梢	Y1-Y5 受体	血管收缩、免疫调节、影响泪液分泌
VIP	神经元细胞	VPAC1	免疫调节、血管舒张、促进泪液分泌
	免疫细胞	VPAC2	

注:SP:P 物质;CGRP:降钙素基因相关肽; α -MSH: α -黑素细胞刺激素;NPY:神经肽 Y;VIP:血管活性肠肽

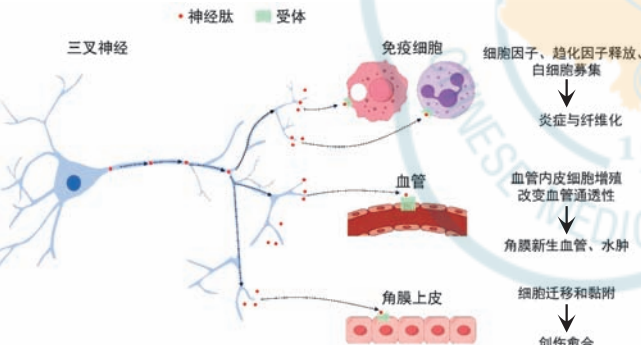


图 2 神经肽对角膜的病理生理过程调控示意图 神经肽在角膜炎症、纤维化、新生血管、水肿、创伤愈合等过程中发挥重要的调节作用

表 2 神经肽靶向治疗在主要角膜疾病中的应用现状

疾病类型	主要靶点	治疗策略	临床效果	研究阶段
干眼	SP CGRP NGF	自体血清 神经肽类似物	症状改善 泪膜稳定	临床应用
神经营养性角膜病变	NGF SP	重组人 NGF 联合治疗	上皮愈合 敏感性改善	临床应用
感染性角膜炎	CGRP SP	免疫调节 抗炎治疗	炎症控制 组织修复	实验研究
角膜损伤	SP CGRP NGF	神经肽凝胶 组织工程	伤口愈合加速	临床研究
角膜神经痛	CGRP NPY	CGRP 拮抗剂 神经调节剂	疼痛缓解 生活质量改善	临床应用

注:SP:P 物质;CGRP:降钙素基因相关肽;NGF:神经生长因子;NPY:神经肽 Y

2.1 角膜炎症调节

角膜作为一个暴露于外部环境的眼表组织,需要精确的免疫调节机制来平衡防御功能和抑制过度炎症反应。神经肽在角膜炎症反应中扮演着双重角色,既可促进炎症,也可抑制炎症,取决于具体的神经肽种类、浓度和炎症环境。神经肽通过与其表达于免疫细胞上的受体相互作用,调控炎症反应的强度和持续时间,在调节角膜免疫细胞活性和炎症因子的表达过程中具有重要作用。

SP 具有强烈的促炎作用,能够激活肥大细胞、中性粒细胞和淋巴细胞,促进前列腺素、白三烯等炎症介质和促炎细胞因子及趋化因子的产生,也可促进血管扩张和炎症细胞浸润。SP 通过 NK1 受体信号通路,上调白细胞介素(interleukin, IL)-2 表达,增强淋巴细胞增殖,刺激免疫球蛋白产生^[23]。同时,SP 还能促进 C-C 趋化因子配体(C-C motif chemokine ligand, CCL)4、CCL5、C-X-C 趋化因子配体 2、单核细胞趋化蛋白-1 和 IL-8 等趋化因子的产生,招募免疫细胞到炎症部位^[24]。SP 能强烈促进 CD45⁺ 白细胞浸润和 IL-6、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 、IL-1 β 等细胞因子的释放^[25]。敲除其前体基因 *Tac1* 后,小鼠角膜中 CD45⁺ 白细胞的浸润较野生型小鼠减少。三叉神经节 IL-1 β 表达降低,显著抑制了角膜炎症^[26]。SP 还是神经源性炎症的关键介质,可以诱导微血管通透性增加、血管扩张、血浆渗出和组织水肿。此外,巨噬细胞在 SP 刺激下可释放 IL、趋化因子和生长因子等炎症介质。通过阻断 SP 释放或使用 SP 受体拮抗剂抑制 SP 活性可减轻眼部炎症,恢复免疫赦免,改善角膜炎症。刺激含有 SP 的角膜感觉神经可以激活位于室旁下丘脑和外侧下丘脑的前交感神经元,导致交感神经激活,这种中枢激活导致交感神经系统过度兴奋,引发周围去甲肾上腺素的大量释放,进而通过作用于角膜上的 α -肾上腺素能受体,打破局部免疫稳态,最终加剧角膜炎症反应^[27]。这一机制将局部组织损伤与中枢神经系统的系统性应激响应紧密联系起来,为理解神经源性炎症提供了更为全面的系统生物学视角。

相比之下,CGRP 表现出更复杂的免疫调节功能,具有背景依赖性。CGRP 主要表现为抗炎作用,能够抑制巨噬细胞的抗原呈递功能和一氧化氮(nitric oxide, NO)产生,并阻止巨噬细胞 DNA 合成和集落刺激因子诱导的巨噬细胞集落形成,抑制巨噬细胞成熟^[28-29]。CGRP 相关的神经元激活对于抑制先天淋巴细胞表达和维持 II 型免疫机制的稳态也至关重要。一方面,CGRP 可以降低中性粒细胞浸润,减少炎症细胞因子的产生^[30]。另一方面,CGRP 能抑制树突状细胞的能力^[31],抑制 T 细胞增殖和 IL-2 产生,减少 II 型炎症^[32]。CGRP 通过抑制朗格汉斯细胞的抗原呈递和肥大细胞分泌的 TNF 抑制接触性超敏反应,在调节神经系统和炎症反应方面发挥着复杂的作用^[33]。CGRP 可保护角膜内皮细胞密度、形态和泵功能,从而减轻角膜水肿^[34]。这种免疫抑制功能使 CGRP 在限制过度炎症反应中发挥重要作用。

α -MSH 则表现出强大的抗炎活性,它能够抑制核因子 κ B 活化,减少促炎细胞因子的产生,并促进抗炎因子的表达。在角膜内皮损伤模型中, α -MSH 治疗减少了白细胞浸润,限制了角膜内皮细胞凋亡^[35]。NPY 是与眼表炎症反应密切相关的神经肽,研究表明,糖尿病患者中 NPY 的水平通常较高,这与眼表的慢性炎症和组织损伤密切相关^[36]。

2.2 角膜神经再生和修复

角膜神经损伤后,NGF 是重要的神经营养因子之一,能够促进神经细胞存活、分化和轴突生长。临床研究表明,局部应用 NGF 可治疗中、重度神经营养性角膜病变,促进角膜损伤愈合、减轻角膜新生血管和炎症^[37]。此外,多种神经肽参与神经再生和功能恢复过程。SP 和 CGRP 也参与神经修复过程。SP 能够促进施旺细胞增殖和神经髓鞘形成,加速神经结构恢复;CGRP 则可通过调节局部血流和炎症反应,为神经再生提供适宜的微环境。研究发现,使用白喉毒素消融小鼠 TRPV1⁺的三叉神经后,小鼠出现明显的神经营养性角膜病变症状,而结膜下注射 CGRP 可延缓神经营养性角膜病变的进展,减轻神经营养性角膜病变引起的角膜上皮病变和角膜炎症^[38]。

糖尿病患者角膜损伤后神经纤维再生延迟,神经生长部位减少,再生的神经纤维弯曲化、碎片化。而糖尿病患者角膜神经密度的降低导致 SP、CGRP、VIP 等神经肽的分泌量减少,严重影响角膜愈合^[39]。研究发现,给糖尿病模型小鼠补充外源性神经肽 VIP 可以诱导角膜中 NGF、睫状神经营养因子(ciliary neurotrophic factor, CNTF)和抗炎细胞因子的表达,并抑制促炎细胞因子的表达。VIP 可通过 VIP-VIPR1 激活 Shh 信号通路,促进糖尿病小鼠受损的角膜愈合^[40]。另一项研究表明,SP 可激活糖尿病角膜上皮中 AKT、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)和去乙酰化酶 1 等蛋白,减轻糖尿病小鼠角膜上皮氧化应激和高糖诱导的线粒体功能障碍,从而促进糖尿病小鼠角膜上皮伤口愈合和敏感性恢复^[41]。以上研究结果提示,SP 和 VIP 均有可能作为糖尿病性角膜病变的潜在治疗药物。另一种角膜中表达较少的神经肽 PACAP 在糖尿病性角膜病变患者的角膜中表达量也显著降低,PACAP 通过激活垂体腺苷酸环化酶激活多肽 1 型受体,诱导 EGFR/ERK1/2 信号通路活化,促进高糖条件下生长的细胞活力和角膜上皮损伤愈合,PACAP 可增加角膜上皮再上皮化的营养效率,可能是一种有益于治疗糖尿病性角膜病变的神经肽^[42]。

神经营养性角膜病变是由于三叉神经损伤导致的角膜营养障碍性疾病,严重时可导致角膜溃疡和穿孔。NGF 在该病的治疗中显示出良好效果。重组人 NGF 已用于临床治疗,可促进角膜神经再生和上皮愈合,研究表明神经营养性角膜病变患者局部应用 NGF 后,不仅角膜上皮缺损愈合加速,角膜敏感性也得到改善^[37];且 NGF 与自体血清或神经肽联合使用,可增强治疗效果^[43]。CGRP 和 SP 也可增强神经细胞存活和功能^[44-45]。

2.3 促进角膜损伤修复与抑制角膜纤维化

角膜损伤后,神经肽通过促进细胞增殖、迁移和分化,参与伤口愈合过程。神经肽直接影响角膜上皮细胞、基质细胞的增

殖、迁移和分化以及内皮细胞的迁移。SP 能够刺激角膜上皮细胞增殖,通过激活 EGFR 和丝裂原活化蛋白激酶信号通路,促进细胞周期进程和伤口愈合^[46-47]。消除 TRPV1⁺感觉神经导致 CGRP 释放减少,会显著延迟伤口愈合,而局部使用 CGRP 则可逆转愈合延迟,促进修复,使愈合速度加快 20%~25%^[44]。PACAP 是一种具有多种生理功能的神经肽,主要通过与其受体结合激活腺苷酸环化酶,调节细胞内的 cAMP 水平。PACAP 通过与 PAC1 受体结合,激活 AKT 丝氨酸/苏氨酸激酶通路,促进糖原合酶激酶-3 β 的磷酸化,进而阻止 β -连环蛋白的磷酸化,使其进入细胞核,促进 Cyclin D1 的表达,加速角膜上皮细胞的增殖和修复。此外,MPAPO 还通过激活腺苷酸环化酶及 cAMP/PKA/CREB 信号通路,促进三叉神经节细胞轴突的再生。MPAPO 显著加速了角膜上皮细胞的修复和三叉神经节细胞的轴突再生,有助于角膜损伤的快速恢复^[48]。

角膜损伤后的修复过程需要精细的调控,以避免瘢痕形成和视力损害。神经肽在这一过程中发挥多重作用,既促进再上皮化,又抑制过度纤维化反应。CGRP 在角膜损伤修复中发挥关键作用。研究发现,机械性角膜损伤后,CGRP 水平显著降低,而外源性补充 CGRP 能够加速角膜上皮伤口闭合,减轻角膜混浊,防止角膜水肿^[44]。CGRP 通过减少转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- β 1 信号传导,防止 TGF- β 1 介导的基质成纤维细胞活化和组织纤维化。CGRP 对成纤维细胞活化的抑制作用也在小鼠体内得到了验证,CGRP 治疗的小鼠表现出更少的角膜混浊和瘢痕形成^[18]。相反,SP 具有诱导角膜基质纤维化的功能^[49]。SP 通过诱导角膜基质细胞收缩,并上调 I、III 和 V 型胶原蛋白以及纤维化标志物(如平滑肌肌动蛋白 α)和纤维连接蛋白的表达,促进纤维化。在纤维化初期,SP 进一步增强这些细胞外基质成分的表达和分泌,并增加角膜成纤维细胞的收缩性。这种促纤维化效应通过激活优先的 SP 受体 NK-1R 以及 RhoA/ROCK 信号通路实现,推动角膜基质中的纤维化进程^[50]。因此,激活 CGRP 和抑制 SP 是防治角膜基质纤维化的一个研究方向。这些发现为神经肽用于角膜损伤治疗提供了理论基础。

2.4 感染性角膜炎

在感染性角膜疾病(如细菌性角膜炎、病毒性角膜炎)中,神经肽通过调节免疫反应和炎症过程参与疾病进程。SP 通过激活 NK-1 受体,增强中性粒细胞和巨噬细胞的病原体清除能力,CGRP 则通过调节炎症反应,防止过度炎症损伤。在铜绿假单胞菌感染角膜的模型中,细菌感染诱导角膜感觉神经元活化,巨噬细胞募集,CGRP 表达上调。感觉神经元和巨噬细胞之间的协同作用进一步促进了 CGRP 的释放。随后 CGRP 通过 PI3K/AKT 信号通路促进巨噬细胞向 M2 表型转化,抑制角膜炎症^[51]。

治疗过程中可针对性发挥神经肽的多重调控作用:首先,利用 CGRP 的抗炎特性,有效抑制感染引发的过度炎症反应,减轻眼表组织损伤;其次,通过神经肽(如 SP、PACAP 等)精准调节局部免疫微环境,增强免疫细胞对病原体的识别与清除能力,提升感染控制效率;待感染得到有效控制后,采用含特定神

经肽(如 CNTF)的制剂,进一步促进角膜上皮组织修复及受损神经的再生,加速眼表功能恢复。

2.5 角膜新生血管

正常角膜神经支配丰富,但无血管。角膜神经在损伤条件下经常会导致角膜新生血管的生成,而神经肽具有血管调节作用。在血管生成过程中,角膜神经 CGRP 表达上调,反过来刺激血管内皮增殖、迁移和管形成,导致血管和淋巴管的生成。已有研究发现,结膜下注射 CGRP 拮抗剂 CGRP₈₋₃₇ 可减少缝线诱导的角膜血管和淋巴管生成^[52]。三叉神经元释放的 SP 通过诱导内皮细胞产生 NO 和促进血管内皮生长因子分泌,直接诱导新生血管生成;通过刺激血管内皮细胞增殖和 NK1R 通路调节角膜的新生血管生成。SP 还能与血管内皮细胞上的 NK1R 结合,导致血管通透性显著增加、血浆蛋白外渗及组织水肿,为炎症细胞的浸润创造了有利条件。另有研究发现,外用 NK1R 拮抗剂兰尼匹坦和福沙匹坦在动物模型中可有效抑制血管和淋巴管的生成,特别是血管密度和管径减小,且这 2 种药物对眼表或角膜神经无毒性^[25]。临床上角膜新生血管患者泪液中 SP 含量升高,而 *Tac1* 基因敲除的小鼠在角膜损伤后显示血管和淋巴管生成减少,同时白细胞浸润和 IL-1 β 分泌也减少,说明 SP 促进炎症性角膜新生血管生成^[53]。这些研究提示 SP 是启动神经源性血管反应的关键起始因子。这些结果不仅证实了 SP 是促进炎症性角膜新生血管的关键驱动因子,也将其置于一个连接神经信号、血管生成与固有免疫反应的枢纽地位。综上,除临床上已经应用的抗血管内皮生长因子药物(如康柏西普等)外,抗 SP 治疗作为一种新兴策略,在抑制角膜新生血管形成方面展现了显著潜力。从转化医学的角度看,靶向 SP/NK1R 信号通路(如使用 NK1R 拮抗剂)为治疗顽固性角膜新生血管及慢性炎症提供了极具前景的新型治疗策略。

2.6 干眼

干眼是一种常见的多因素眼表疾病,以泪膜不稳定、眼表炎症及神经异常为特征^[54]。神经肽对维持泪液分泌和泪膜稳定有重要影响,在干眼发病机制中扮演重要角色。在干眼中,角膜神经异常和神经肽分泌失调导致神经源性炎症,进一步加剧眼表损伤。研究发现,干眼患者的角膜中 SP 和 CGRP 水平发生变化,这些变化与疾病严重程度相关^[55]。基于这些发现,多项研究探索了神经肽作为干眼治疗策略的潜力。

研究表明,干眼患者角膜中 SP 和 CGRP 表达明显升高,导致角膜敏感度增加、神经源性炎症和不适症状^[55]。泪液 NPY 水平与干眼严重程度相关^[56]。NPY 通过激活一系列免疫反应分子,如细胞间黏附分子-1 和信号转导与转录激活因子 5,进一步促进了眼部炎症的进程,导致眼表免疫环境失衡,增加了局部炎症反应。这种炎症的加剧不仅会影响泪膜的稳定性,导致干眼的发生,还可能引发角膜敏感度下降。随着 NPY 的持续升高,糖尿病患者的角膜逐渐陷入慢性炎症和神经损伤的恶性循环,这可能导致糖尿病角膜病变的进展,严重时甚至影响视力^[57]。因此,NPY 在角膜疾病中扮演着复杂的双重角色,不仅是调节神经性炎症的重要因子,也是推动眼部不适和角膜病变进展的关键分子。屈光手术导致的神经损伤会使神经元分

泌的 VIP 含量显著下降,进而导致转录因子缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factors, HIF)-1 α 显著上调,激活转铁蛋白受体 1(transferrin receptor 1, Tfr1)。通过 VIP/HIF-1 α /Tfr1 通路诱导铁死亡的发生,造成泪液分泌减少和干眼。补充外源性 VIP 可抑制铁死亡,减轻炎症反应,促进分泌泡的成熟和释放,改善泪液分泌。VIP 可能是治疗角膜屈光手术后干眼一个潜在靶点^[58]。相反,感觉末梢释放的另一个神经肽 SP 会促进干眼的发生和进展^[59],NK1R 拮抗剂局部治疗患有干眼的小鼠可改善干眼的严重程度,其机制是 SP 可选择性诱导人记忆性 CD4⁺ T 细胞向 Th17 表型转化,而抑制其受体 NK1R 后,Th17 受到抑制,从而改善干眼^[60]。除了 VIP 和 SP 之外,其他神经肽似乎也参与了干眼的病理过程。干眼与角膜神经的过度刺激有关,角膜神经的过度刺激导致慢性神经病理性疼痛,这种疼痛与小鼠三叉神经轴中 CGRP 运输增加相关^[61]。

小牛血清蛋白提取物眼用制剂作为一种含有多种神经肽和营养因子的生物制品,可模拟正常泪液成分,提供能量底物,促进细胞生长、神经与组织修复,改善眼表环境,在干眼治疗中显示出良好效果^[62]。SP 类似物和 NK1 受体拮抗剂也被用于干眼治疗研究,稳定的 SP 类似物可促进泪液分泌和眼表修复^[63]。普瑞巴林和加巴喷丁等神经调节剂,可用于治疗伴有神经痛的干眼^[64-65]。使用含神经肽的制剂治疗干眼,可显著改善患者症状、增加泪膜破裂时间、降低角膜荧光素染色评分。外用 CGRP 在干眼动物模型中显示出良好的治疗效果^[55]。

2.7 角膜神经痛

角膜神经痛是一种以持续性疼痛为特征的眼部疾病,患者症状明显,但通常缺乏明确的体征表现^[66]。持续性高水平的 CGRP 是导致三叉神经中枢致敏和异常角膜痛觉的原因之一。CGRP 拮抗剂如 Erenumab 等 CGRP 单抗,可有效改善三叉神经致敏性,缓解中枢致敏性相关疼痛^[67]。神经调节药物如加巴喷丁、普瑞巴林和三环类抗抑郁药,可降低神经元兴奋性^[68],减轻角膜神经痛症状。

3 神经肽治疗策略与临床应用

3.1 神经肽类似物和激动剂

神经肽类似物和激动剂是通过模拟内源性神经肽功能而设计的治疗剂。稳定的 SP 类似物,如 Fosaprepitant(NK-1 受体拮抗剂)已用于临床,主要用于抑制化疗引起的恶心和呕吐,但也显示出在角膜疾病中的治疗潜力^[69];NGF 滴眼液(Cenegermin)已成为临床治疗神经营养性角膜病变的有效药物,可促进角膜愈合和神经再生。临床研究表明,约 75% 的患者经过 24 d 治疗后角膜上皮缺损完全愈合^[70]。但 NGF 价格昂贵,限制了其在临床中的应用。

3.2 神经肽拮抗剂和抑制剂

对于神经肽过度表达或活性过高导致的疾病(如角膜神经痛),神经肽拮抗剂和抑制剂具有重要治疗价值。CGRP 拮抗剂(如 Erenumab、Fremanezumab)在角膜神经痛治疗中显示出潜力^[67,71];NK-1 受体拮抗剂不仅可抑制 SP 的炎症作用,还可减轻疼痛和神经源性炎症,用于治疗持续性角膜痛^[72]。

3.3 联合治疗策略

在角膜疾病治疗中,联合应用不同作用机制的神经肽调节剂可实现“协同增效”。将 NGF 与糖皮质激素或免疫抑制剂联用,既能通过 NGF 促进角膜组织修复,又能借助抗炎药物控制过度炎症,实现“修复+抗炎”双重效应;将 SP 与 NGF 或脑源性神经营养因子搭配,可协同促进角膜感觉神经再生与功能恢复,改善神经源性角膜病变的感觉障碍;此外,采用自体血清等天然多组分制剂,其富含多种神经肽、生长因子及免疫调节成分,能多靶点作用于眼表上皮修复、神经再生、炎症调控等过程,全方位优化眼表微环境稳态,适用于糖尿病性角膜病变、神经源性角膜炎等多机制参与的复杂角膜病变。

3.4 新型递送系统和制剂技术

为提高神经肽的稳定性与生物利用度,可开发多种新型递送系统,纳米粒子与微胶囊能有效保护神经肽免遭降解,减少其在体内的失活,延长作用时间;水凝胶系统可实现神经肽的持续缓释,提升药物在眼表作用部位的滞留能力,避免药物快速流失;眼内植入剂则能提供长期、稳定的神经肽释放,显著降低给药频率,减少频繁用药带来的不便与潜在刺激。

4 挑战与未来展望

尽管神经肽在角膜疾病治疗中显示出巨大潜力,但仍面临诸多挑战和发展机遇。首先,神经肽功能的背景依赖性和双向调节特性使得治疗效果难以预测。例如,神经肽在某些情况下促进炎症,而在另一些情况下抑制炎症。这种复杂性要求我们更深入地理解神经肽在不同微环境下的作用机制。其次,神经肽的稳定性和递送效率仍然是临床转化的主要障碍。神经肽容易被蛋白酶降解,半衰期短,需要开发更有效的递送系统。未来研究应当专注于创新性给药技术,如基于纳米技术的载体系统、刺激响应型释药系统和细胞穿透肽增强输送等。此外,神经肽治疗的个体化差异也是一个重要考虑因素。由于角膜神经密度和功能存在个体差异,以及疾病状态下的神经重塑,神经肽治疗可能需要根据患者的具体情况进行个性化调整。

随着对神经肽作用机制认识的深入和制剂技术的进步,神经肽在角膜疾病治疗中的应用前景广阔。未来或将有以下发展方向:针对不同靶点的神经肽药物将进入临床使用;基于生物标志物和基因分析的个体化精准诊疗应用;广泛应用于组织工程角膜,提高移植成功率;开发响应性智能递送系统,根据疾病活动度自动调节神经肽释放。

5 小结

神经肽作为重要的调节分子,在角膜生理和病理过程中发挥着至关重要的作用。通过调节炎症反应、促进组织修复、影响神经再生和调节泪液分泌,神经肽参与多种角膜疾病的发生和发展。针对神经肽的治疗策略,如神经肽类似物、拮抗剂和调节剂,在干眼、神经营养性角膜病变、角膜损伤和角膜神经痛等疾病中显示出良好的治疗效果。尽管面临稳定性、给药技术和安全性等挑战,但随着对神经肽作用机制的深入理解和制剂技术的不断进步,神经肽靶向治疗有望成为角膜疾病的重要治

疗手段。未来研究应着重于开发新型神经肽药物、优化递送系统、探索个体化治疗策略,最终提高角膜疾病患者的视觉质量和生活质量。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

志谢 感谢河南省立眼科医院刘瑞星在文章修改过程中提供的帮助

参考文献

- [1] Patel S, Hwang J, Mehra D, et al. Corneal nerve abnormalities in ocular and systemic diseases[J]. *Exp Eye Res*, 2021, 202: 108284. DOI: 10.1016/j.exer.2020.108284.
- [2] 常鸣, 林雄世, 王双勇. 角膜神经调控眼表微环境的研究进展[J]. *国际眼科杂志*, 2023, 23(10): 1643-1647. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2023.10.08.
- [3] Chang M, Lin XS, Wang SY. Advances in corneal nerve regulation of ocular surface microenvironment[J]. *Int Eye Sci*, 2023, 23(10): 1643-1647. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2023.10.08.
- [4] Asiedu K, Markoulli M, Bonini S, et al. Tear film and ocular surface neuropeptides: characteristics, synthesis, signaling and implications for ocular surface and systemic diseases[J]. *Exp Eye Res*, 2022, 218: 108973. DOI: 10.1016/j.exer.2022.108973.
- [5] Pinho-Ribeiro FA, Verri WA Jr, Chiu IM. Nociceptorsensory neuron-immune interactions in pain and inflammation[J]. *Trends Immunol*, 2017, 38(1): 5-19. DOI: 10.1016/j.it.2016.10.001.
- [6] Martini R, Willison H. Neuroinflammation in the peripheral nerve: cause, modulator, or bystander in peripheral neuropathies? [J]. *Glia*, 2016, 64(4): 475-486. DOI: 10.1002/glia.22899.
- [7] Xia X, Li Y. A high-performance GRAB sensor reveals differences in the dynamics and molecular regulation between neuropeptide and neurotransmitter release[J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 819. DOI: 10.1038/s41467-025-56129-w.
- [8] Zhu Y, Meerschaert KA, Galvan-Pena S, et al. A chemogenetic screen reveals that Trpv1-expressing neurons control regulatory T cells in the gut[J]. *Science*, 2024, 385(6708): eadk1679. DOI: 10.1126/science.adk1679.
- [9] Russo AF. Overview of neuropeptides: awakening the senses? [J]. *Headache*, 2017, 57 Suppl 2(Suppl 2): 37-46. DOI: 10.1111/head.13084.
- [10] Reinhardt F, Kaiser A, Prömel S, et al. Evolution of neuropeptide Y/Ramide-like receptors in nematodes[J/OL]. *Heliyon*, 2024, 10(14): e34473 [2025-04-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39130429/>. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e34473.
- [11] Pintér E, Pozsgai G, Hajna Z, et al. Neuropeptide receptors as potential drug targets in the treatment of inflammatory conditions[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2014, 77(1): 5-20. DOI: 10.1111/bcp.12097.
- [12] Clynen E, Swijsen A, Raijmakers M, et al. Neuropeptides as targets for the development of anticonvulsant drugs[J]. *Mol Neurobiol*, 2014, 50(2): 626-646. DOI: 10.1007/s12035-014-8669-x.
- [13] 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.
- [14] Rytel L, Palus K, Calka J. Co-expression of PACAP with VIP, SP and CGRP in the porcine nodose ganglion sensory neurons[J]. *Anat Histol Embryol*, 2015, 44(2): 86-91. DOI: 10.1111/ahe.12111.
- [15] Saklani P, Khan H, Gupta S, et al. Neuropeptides: potential neuroprotective agents in ischemic injury[J]. *Life Sci*, 2022, 288: 120186. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.120186.
- [16] Puri S, Kenyon BM, Hamrah P. Immunomodulatory role of neuropeptides in the cornea[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(8): 1985. DOI: 10.3390/biomedicines10081985.
- [17] Datta A, Orallo GK, Nelson N. Corneal sensory nerve loss induced by

- repeated subconjunctival and topical bupivacaine disrupts tear secretion and enhances bacterial adhesion via neuropeptide modulation [J/OL]. PLoS One, 2025, 20(8) : e0329112 [2025-09-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40758689/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0329112.
- [17] Liu YC, Yam GH, Lin MT, et al. Comparison of tear proteomic and neuromediator profiles changes between small incision lenticule extraction (SMILE) and femtosecond laser-assisted in-situ keratomileusis (LASIK) [J]. J Adv Res, 2021, 29 : 67-81. DOI: 10.1016/j.jare.2020.11.001.
- [18] Zidan AA, Zhu S, Elbasiony E, et al. Topical application of calcitonin gene-related peptide as a regenerative, antifibrotic, and immunomodulatory therapy for corneal injury [J]. Commun Biol, 2024, 7(1) : 264. DOI: 10.1038/s42003-024-05934-y.
- [19] Xu P, Lin X, Dong X, et al. Trigeminal nerve-derived substance P regulates limbal stem cells by the PI3K-AKT pathway [J]. iScience, 2023, 26(5) : 106688. DOI: 10.1016/j.isci.2023.106688.
- [20] Tran MT, Ritchie MH, Lausch RN, et al. Calcitonin gene-related peptide induces IL-8 synthesis in human corneal epithelial cells [J]. J Immunol, 2000, 164(8) : 4307-4312. DOI: 10.4049/jimmunol.164.8.4307.
- [21] Ma L, Yang L, Wang X, et al. CGRP released by corneal sensory nerve maintains tear secretion of the lacrimal gland [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2024, 65(4) : 30. DOI: 10.1167/iov.65.4.30.
- [22] Cong L, Qi B, Chen S, et al. Long-term nerve regeneration in diabetic keratopathy mediated by a novel NGF delivery system [J]. Diabetes, 2025, 74(1) : 22-35. DOI: 10.2337/db24-0393.
- [23] Rong H, Yang H, Liu Q, et al. Substance P and neurokinin 1 receptor boost the pathogenicity of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-producing T helper cells in dry eye disease [J/OL]. Scand J Immunol, 2025, 101(1) : e13434 [2025-09-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39789752/>. DOI: 10.1111/sji.13434.
- [24] López-de la Rosa A, García-Vázquez C, Fernández I, et al. Substance P level in tears as a potential biomarker for contact lens discomfort [J]. Ocul Immunol Inflamm, 2021, 29(1) : 43-56. DOI: 10.1080/09273948.2019.1668024.
- [25] Bignami F, Giacomini C, Lorusso A, et al. NK1 receptor antagonists as a new treatment for corneal neovascularization [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2014, 55(10) : 6783-6794. DOI: 10.1167/iov.14-14553.
- [26] Sze KH, Zhou H, Yang Y, et al. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) as a growth hormone (GH)-releasing factor in grass carp: II. Solution structure of a brain-specific PACAP by nuclear magnetic resonance spectroscopy and functional studies on GH release and gene expression [J]. Endocrinology, 2007, 148(10) : 5042-5059. DOI: 10.1210/en.2007-0576.
- [27] Lasagni Vitar RM, Fonteyne P, Chaabane L, et al. A hypothalamic-controlled neural reflex promotes corneal inflammation [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2021, 62(13) : 21. DOI: 10.1167/iov.62.13.21.
- [28] Kong Q, Gao S, Li P, et al. Calcitonin gene-related peptide-modulated macrophage phenotypic alteration regulates angiogenesis in early bone healing [J]. Int Immunopharmacol, 2024, 130 : 111766. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.111766.
- [29] Taylor AW, Yee DG, Streilein JW. Suppression of nitric oxide generated by inflammatory macrophages by calcitonin gene-related peptide in aqueous humor [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1998, 39(8) : 1372-1378.
- [30] Lin Z, Verma B, Zhu S, et al. Calcitonin gene-related peptide ameliorates experimental dry eye disease [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2025, 66(11) : 58. DOI: 10.1167/iov.66.11.58.
- [31] Matsuda R, Kezuka T, Nishiyama C, et al. Suppression of murine experimental autoimmune optic neuritis by mature dendritic cells transfected with calcitonin gene-related peptide gene [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2012, 53(9) : 5475-5485. DOI: 10.1167/iov.12-9935.
- [32] Nagashima H, Mahlaköiv T, Shih HY, et al. Neuropeptide CGRP limits group 2 innate lymphoid cell responses and constrains type 2 inflammation [J]. Immunity, 2019, 51(4) : 682-695. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.06.009.
- [33] Yuan K, Zheng J, Shen X, et al. Sensory nerves promote corneal inflammation resolution via CGRP mediated transformation of macrophages to the M2 phenotype through the PI3K/AKT signaling pathway [J]. Int Immunopharmacol, 2022, 102 : 108426. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.108426.
- [34] Lennerz JK, Rühle V, Ceppa EP, et al. Calcitonin receptor-like receptor (CLR), receptor activity-modifying protein 1 (RAMP1), and calcitonin gene-related peptide (CGRP) immunoreactivity in the rat trigeminovascular system: differences between peripheral and central CGRP receptor distribution [J]. J Comp Neurol, 2008, 507(3) : 1277-1299. DOI: 10.1002/cne.21607.
- [35] Alemi H, Wang S, Blanco T, et al. The neuropeptide α -melanocyte-stimulating hormone prevents persistent corneal edema following injury [J]. Am J Pathol, 2024, 194(1) : 150-164. DOI: 10.1016/j.ajpath.2023.09.007.
- [36] Britten-Jones AC, Wu M, Roberts LJ, et al. Tear neuropeptide Y as a non-invasive marker of peripheral microvascular complications in type 1 diabetes [J]. Ocul Surf, 2024, 34 : 309-316. DOI: 10.1016/j.jtos.2024.08.011.
- [37] Meduri A, Oliverio GW, Valastro A, et al. Neurotrophic keratopathy in systemic diseases: a case series on patients treated with rh-NGF [J]. Front Med (Lausanne), 2022, 9 : 920688. DOI: 10.3389/fmed.2022.920688.
- [38] Zhao L, Chen R, Qu J, et al. Establishment of mouse model of neurotrophic keratopathy through TRPV1 neuronal ablation [J]. Exp Eye Res, 2024, 240 : 109814. DOI: 10.1016/j.exer.2024.109814.
- [39] Yu FX, Lee P, Yang L, et al. The impact of sensory neuropathy and inflammation on epithelial wound healing in diabetic corneas [J]. Prog Retin Eye Res, 2022, 89 : 101039. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2021.101039.
- [40] Baum P, Koj S, Klötting N, et al. Treatment-induced neuropathy in diabetes (TIND)-developing a disease model in type 1 diabetic rats [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(4) : 1571. DOI: 10.3390/ijms22041571.
- [41] Yang L, Di G, Qi X, et al. Substance P promotes diabetic corneal epithelial wound healing through molecular mechanisms mediated via the neurokinin-1 receptor [J]. Diabetes, 2014, 63(12) : 4262-4274. DOI: 10.2337/db14-0163.
- [42] Maugeri G, D'Amico AG, Magri B, et al. Protective effect of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide in diabetic keratopathy [J]. Peptides, 2023, 170 : 171107. DOI: 10.1016/j.peptides.2023.171107.
- [43] Giannaccare G, Lucisano A, Pellegrini M, et al. Maternal serum eye drops to treat bilateral neurotrophic keratopathy in congenital corneal anesthesia: case report and literature review [J]. Am J Ophthalmol Case Rep, 2022, 26 : 101446. DOI: 10.1016/j.ajoc.2022.101446.
- [44] Liu J, Huang S, Yu R, et al. TRPV1 (+) sensory nerves modulate corneal inflammation after epithelial abrasion via RAMP1 and SSTR5 signaling [J]. Mucosal Immunol, 2022, 15(5) : 867-881. DOI: 10.1038/s41385-022-00533-8.
- [45] 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.
- [46] Muñoz M, Rosso M. Radiotherapy plus the neurokinin-1 receptor antagonist aprepitant: a potent therapeutic strategy for the treatment of diffuse intrinsic pontine glioma [J]. *Cancers (Basel)*, 2025, 17(3): 520. DOI: 10.3390/cancers17030520.
- [47] Liu N, Liu D, Li Y, et al. Effects and mechanisms of substance P on the proliferation and angiogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells: bioinformatics and in vitro experiments [J]. *Genomics*, 2023, 115(5): 110679. DOI: 10.1016/j.ygeno.2023.110679.
- [48] Wang Z, Shan W, Li H, et al. The PACAP-derived peptide MPAP0 facilitates corneal wound healing by promoting corneal epithelial cell proliferation and trigeminal ganglion cell axon regeneration [J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(12): 2676-2691. DOI: 10.7150/ijbs.35630.
- [49] Li WQ, Tan SL, Li XH, et al. Calcitonin gene-related peptide inhibits the cardiac fibroblasts senescence in cardiac fibrosis via up-regulating klotho expression [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 843: 96-103. DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.10.023.
- [50] Sloniecka M, Danielson P. Substance P induces fibrotic changes through activation of the RhoA/ROCK pathway in an in vitro human corneal fibrosis model [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2019, 97(10): 1477-1489. DOI: 10.1007/s00109-019-01827-4.
- [51] Raddant AC, Russo AF. Calcitonin gene-related peptide in migraine: intersection of peripheral inflammation and central modulation [J/OL]. *Expert Rev Mol Med*, 2011, 13: e36 [2025-04-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22123247/>. DOI: 10.1017/S1462399411002067.
- [52] Zhu S, Zidan A, Pang K, et al. Promotion of corneal angiogenesis by sensory neuron-derived calcitonin gene-related peptide [J]. *Exp Eye Res*, 2022, 220: 109125. DOI: 10.1016/j.exer.2022.109125.
- [53] Barbariga M, Fonteyne P, Ostadrea M, et al. Substance P modulation of human and murine corneal neovascularization [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(3): 1305-1312. DOI: 10.1167/iovs.17-23198.
- [54] Chu D, Zhao M, Rong S, et al. Dual-atom nanzyme eye drops attenuate inflammation and break the vicious cycle in dry eye disease [J]. *Nanomicro Lett*, 2024, 16(1): 120. DOI: 10.1007/s40820-024-01322-7.
- [55] Zhang Y, Zhang H, Zhu X, et al. Tear neuropeptides are associated with clinical symptoms and signs of dry eye patients [J]. *Ann Med*, 2025, 57(1): 2451194. DOI: 10.1080/07853890.2025.2451194.
- [56] Sabatino F, Di Zazzo A, De Simone L, et al. The intriguing role of neuropeptides at the ocular surface [J]. *Ocul Surf*, 2017, 15(1): 2-14. DOI: 10.1016/j.jtos.2016.10.003.
- [57] Di Zazzo A, Coassin M, Micera A, et al. Ocular surface diabetic disease: a neurogenic condition? [J]. *Ocul Surf*, 2021, 19: 218-223. DOI: 10.1016/j.jtos.2020.09.006.
- [58] Liu X, Cui Z, Chen X, et al. Ferroptosis in the lacrimal gland is involved in dry eye syndrome induced by corneal nerve severing [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2023, 64(7): 27. DOI: 10.1167/iovs.64.7.27.
- [59] Baudouin C, Irkeç M, Messmer EM, et al. Clinical impact of inflammation in dry eye disease: proceedings of the ODISSEY group meeting [J]. *Acta Ophthalmol*, 2018, 96(2): 111-119. DOI: 10.1111/aos.13436.
- [60] Yu M, Lee SM, Lee H, et al. Neurokinin-1 receptor antagonism ameliorates dry eye disease by inhibiting antigen-presenting cell maturation and T helper 17 cell activation [J]. *Am J Pathol*, 2020, 190(1): 125-133. DOI: 10.1016/j.ajpath.2019.09.020.
- [61] Sullivan C, Lee J, Bushey W, et al. Evidence for a phenotypic switch in corneal afferents after lacrimal gland excision [J]. *Exp Eye Res*, 2022, 218: 109005. DOI: 10.1016/j.exer.2022.109005.
- [62] Wang H, Zhou D, Sun Z, et al. Effects of calf blood-deproteinized extract ophthalmic gel combined with sodium hyaluronate eye drops on conjunctival hyperemia score and tear film stability in patients with dry eye [J]. *Comput Intell Neurosci*, 2023: 9843716. DOI: 10.1155/2023/9843716.
- [63] Gong B, Liu Y, Li H, et al. Asilk fibroin nanoparticle hydrogel loaded with NK1R antagonist has synergistic anti-inflammatory and reparative effects on dry eye disease [J/OL]. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, 12(15): e2404835 [2025-09-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39985258/>. DOI: 10.1002/advs.202404835.
- [64] Paik DW, Lim DH, Chung TY. Effects of taking pregabalin (Lyrica) on the severity of dry eye, corneal sensitivity and pain after laser epithelial keratomileusis surgery [J]. *Br J Ophthalmol*, 2022, 106(4): 474-479. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2020-317570.
- [65] Cammalleri M, Amato R, Olivieri M, et al. Effects of topical gabapentin on ocular pain and tear secretion [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 671238. DOI: 10.3389/fphar.2021.671238.
- [66] Gualdani R, Barbeau S, Yuan JH, et al. TRPV1 corneal neuralgia mutation: enhanced pH response, bradykinin sensitization, and capsaicin desensitization [J/OL]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2024, 121(37): e2406186121 [2025-04-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39226353/>. DOI: 10.1073/pnas.2406186121.
- [67] Schott Andersen AS, Maarbjerg S, Noory N, et al. Safety and efficacy of erenumab in patients with trigeminal neuralgia in Denmark: a double-blind, randomised, placebo-controlled, proof-of-concept study [J]. *Lancet Neurol*, 2022, 21(11): 994-1003. DOI: 10.1016/S1474-4422(22)00294-0.
- [68] Chen Z, Cheng T, Yang H, et al. A review of treatment modalities for comorbid neuropathic pain and depression [J]. *J Integr Neurosci*, 2025, 24(5): 26523. DOI: 10.31083/JIN26523.
- [69] Zhao Y, Yang Y, Gao F, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial of olanzapine plus triple antiemetic regimen for the prevention of multiday highly emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting (OFFER study) [J]. *EClinicalMedicine*, 2023, 55: 101771. DOI: 10.1016/j.eclinm.2022.101771.
- [70] Roumeau S, Dutheil F, Sapin V, et al. Efficacy of treatments for neurotrophic keratopathy: a systematic review and meta-analysis [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2022, 260(8): 2623-2637. DOI: 10.1007/s00417-022-05602-z.
- [71] Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(22): 2113-2122. DOI: 10.1056/NEJMoA1709038.
- [72] Lasagni Vitar RM, Rama P, Ferrari G. The two-faced effects of nerves and neuropeptides in corneal diseases [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2022, 86: 100974. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2021.100974.

(收稿日期: 2025-05-10 修回日期: 2025-09-02)

(本文编辑: 刘艳 施晓萌)

广告目次

瑞秀复(眼科用生物羊膜) 广州瑞泰生物科技有限公司……封二

沃丽汀(卵磷脂络合碘片) 广东泰恩康医药股份有限公司……封三

中华医学期刊全文数据库 《中华医学杂志》社有限责任公司……封底



中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究