

角膜神经再生的研究进展

张雨婷 王玉倩 刘祖国

厦门大学附属厦门眼科中心 福建省眼科与视觉科学重点实验室 福建省再生医学工程研究中心 厦门大学眼科研究所 厦门大学医学院, 厦门 361002

通信作者: 刘祖国, Email: zuguoliu@xmu.edu.cn

【摘要】 角膜神经正常的感觉和营养功能在角膜内稳态的维持方面发挥着关键作用。临床上, 三叉神经受到损伤后, 常常会引起神经营养性角膜病变(NK)。虽然目前国际上获批用于治疗 NK 的药物重组人神经生长因子已展现出一定疗效, 但 NK 的总体治疗效果仍不理想, 且重组人神经生长因子因价格高昂而难以实现广泛临床应用。由于目前 NK 疗效不理想的主要原因是缺失的神经难以再生, 因此探索角膜神经再生的机制对于临床治疗 NK 具有重要意义。角膜神经作为周围神经系统的一部分, 其再生可能与周围神经系统再生具有一定的相似性。本文总结了角膜神经的解剖与功能、引起角膜损伤的各类疾病, 同时综述了角膜神经再生领域的研究进展, 并根据轴突再生的现有机制展望未来角膜神经再生的研究方向。

【关键词】 角膜神经; 神经再生; 轴突再生; 神经生长因子; 神经营养性角膜病变; 三叉神经

基金项目: 福建省自然科学基金 (2023J01012)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20240726-00209

Research progress of corneal nerve regeneration

Zhang Yuting, Wang Yuqian, Liu Zuguo

Xiamen Eye Center, Xiamen University, Fujian Provincial Key Laboratory of Ophthalmology and Visual Science, Fujian Engineering and Research Center of Eye Regenerative Medicine, Eye Institute of Xiamen University, School of Medicine, Xiamen University, Xiamen 361002, China

Corresponding author: Liu Zuguo, Email: zuguoliu@xmu.edu.cn

【Abstract】 The corneal nerves are integral to sustaining the corneal homeostasis, serving both sensory and trophic functions. Clinically, damage to the trigeminal nerve frequently results in neurotrophic keratopathy (NK), a condition that poses significant challenges to ophthalmic practice. Although recombinant human nerve growth factor, the sole internationally recognized pharmaceutical agent for treating NK, has shown some efficacy, the overall therapeutic outcomes for this condition remain suboptimal. Furthermore, the widespread application of recombinant human nerve growth factor within domestic healthcare systems has been impeded by various factors, including accessibility and cost. The primary impediment to achieving satisfactory therapeutic outcomes in NK is the limited regenerative capacity of the affected nerves. Consequently, delineating the mechanisms underlying corneal nerve regeneration is of paramount importance for advancing clinical treatments. Given that corneal nerves are part of the peripheral nervous system, their regenerative processes may share similarities with those observed in other peripheral nerves. This article summarizes the anatomy and function of corneal nerves, reviews diseases that cause corneal injury, and discusses advancements in the field of corneal nerve regeneration. It also prospects future research directions for corneal nerve regeneration based on existing mechanisms of axonal regeneration.

【Key words】 Corneal nerves; Nerve regeneration; Axon regeneration; Nerve growth factor; Neurotrophic keratopathy; Trigeminal nerve

Fund program: Natural Science Foundation of Fujian (2023J01012)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20240726-00209

角膜维持内稳态、透明度、结构刚性和损伤修复的能力依赖于周围神经系统的感觉输入和营养支持功能, 角膜神经在调控泪液分泌、瞬目反射等神经环路中发挥关键作用^[1]。角膜神

经的结构与功能正常与否, 直接影响泪膜及角膜的健康和完整性。损伤、感染、手术、肿瘤及全身性疾病等影响神经结构和功能的因素, 均可能影响角膜完整性或导致角膜感觉异常^[2]。因

此,研究角膜神经及其再生对治疗神经营养性角膜病变(neurotrophic keratopathy, NK)具有重要意义。目前,在角膜神经及其再生方面已有一定的研究进展。本文将总结角膜神经的解剖与功能、NK 的临床特点与治疗现状,综述角膜神经再生的研究现状,深入阐述周围神经轴突再生领域的研究进展,并结合轴突再生的现有机制展望未来角膜神经再生的方向。

1 角膜神经的解剖与功能

角膜神经主要为感觉神经纤维,其初级神经元胞体位于三叉神经节内^[3]。三叉神经眼支的睫状长神经支,从距离眼表平均 293 μm 深的角膜缘处进入角膜基质^[4]。70%~80%的角膜神经是 C 型无髓神经纤维,其余为 A δ 型有髓神经纤维,其中有髓神经纤维在角膜缘内约 1 mm 处失去神经束膜与髓鞘变为透明,由施万细胞包绕,继续以平行于眼表面、顺时针方向向中央角膜走行,分支形成基底神经丛,并穿过 Bowman 层垂直向上进入上皮细胞层,进入上皮的轴突脱去施万细胞的包绕,形成约 7 000 个/ mm^2 伤害感受器的密集神经末梢分布^[5-6]。由于三叉神经是假单极神经元,同时有传入和传出功能,因此角膜神经兼具感觉与营养功能^[7]。在感觉功能方面,密集分布在角膜神经末梢的伤害感受器,可以感知外源性或内源性有害刺激和损伤,向三叉神经元及感觉中枢传递信号。此外,角膜神经的传入冲动还参与了瞬目反射和泪液反射这 2 种保护性反射机制,以避免或减少外界因素对角膜的伤害^[5]。在营养方面,角膜神经可以释放多种神经营养物质,在调节角膜上皮增殖、维持角膜上皮完整和促进角膜损伤修复等方面发挥重要作用^[5]。角膜感觉神经支配的丧失可引发 NK,导致感觉和营养功能受损,影响泪膜、角膜上皮和基质的健康及完整性^[2]。

2 引起角膜神经损伤的疾病

从角膜神经末梢到其神经核团所在的三叉神经节,任何损伤感觉神经支配并干扰其功能的疾病均会引起角膜知觉减退,主要病因包括以下 4 个方面^[8]。

2.1 先天性疾病

赖利-戴综合征、小儿眼耳脊椎综合征、先天性无痛无汗症、家族性角膜感觉减退症等患者通常伴有全身其他系统的先天异常。此类先天性疾病导致 NK 的核心机制有两类:一是三叉神经眼支的原发性发育缺陷,包括三叉神经核发育不全或三叉神经感觉纤维先天性缺失,直接中断角膜的神经支配与营养支持;二是神经反射弧功能破坏,导致三叉神经介导的瞬目反射和泪液反射的自主调节受到损害,眼表机械性保护功能和泪膜稳定性丧失。这些病理改变共同引发角膜上皮营养不良、修复能力丧失及上皮持续性缺损的恶性循环^[9]。

2.2 全身系统性疾病

糖尿病、维生素 A 缺乏等全身系统性疾病均会引起角膜神经损伤。目前关于糖尿病性角膜神经病变(diabetic neurotrophic keratopathy, DNK)的研究较多,其致病机制包括以下病理通路:(1)氧化应激 血糖水平升高加速线粒体对葡萄糖的氧化代谢以及超氧离子的产生,从而促进活性氧生成,继

而导致线粒体电子传递链失衡,以及抗氧化酶清除能力降低;同时,线粒体损伤后,一些神经营养因子如神经营养因子 3、神经生长因子(nerve growth factor, NGF)的浓度也会下降^[10]。(2)晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs) 糖尿病患者的神经髓鞘糖基化增加,糖基化的髓鞘容易受到巨噬细胞的吞噬作用,并诱导巨噬细胞释放蛋白酶,引发结构损伤如神经脱髓鞘^[11],AGEs 在糖尿病患者周围神经纤维中沉积,提示糖基化增加可能在 DNK 的发展中发挥作用^[12]。(3)多元醇途径 长期高血糖使神经细胞内正常糖酵解途径饱和,过多的葡萄糖分流到多元醇途径,被还原为山梨醇和果糖,这 2 种物质不可透过细胞膜因而积聚在细胞内,导致神经细胞渗透压升高^[13];同时,它们的还原过程中消耗烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸,引发还原谷胱甘肽生成减少,减弱组织抗氧化和自由基清除能力,导致组织损伤^[14]。(4)钙依赖性蛋白激酶 C(calcium-dependent protein kinase C, PKC)激活 细胞内高葡萄糖水平还会刺激内源性 PKC 激活剂二酰基甘油的合成。PKC 的激活抑制钠-钾 ATP 酶活性,继而影响神经传导与再生^[15]。维生素 A 缺乏则可导致角膜神经敏感性下降,造成上皮缺损迁延不愈及角膜溃疡形成^[8]。

2.3 中枢神经系统疾病

听神经瘤、脑卒中或颅内占位性病变累及三叉神经眼支等可直接损伤角膜神经的上游,引发角膜神经受损^[16]。

2.4 眼部疾病

病毒性角膜炎、化学烧伤、物理外伤、角膜营养不良、药物毒性和涉及神经横断的眼前节手术等均会引起角膜神经损伤。病毒感染为常见病因^[8]。单纯疱疹病毒 1 型感染可能直接损伤神经细胞或通过引发炎症和免疫反应对神经造成损伤^[17]。

3 角膜神经轴突再生的机制

角膜神经作为周围神经系统(peripheral nervous system, PNS)的一部分,其再生可能与整体 PNS 的再生具有一定相似性或一致性。因此,有必要深入探讨 PNS 神经再生领域以了解神经再生的机制,以期对角膜神经轴突再生的研究及药物开发提供更多思路。

因为周围神经具有自我修复和再生的能力,PNS 在损伤后可发生功能性修复,但严重的周围神经损伤仍可导致永久性神经功能缺失,难以再生或产生慢性疼痛^[18]。轴突再生涉及一系列细胞内和细胞外的分子事件,且部分事件的激活机制存在重叠。为进一步了解角膜神经再生过程可能涉及的机制以及潜在干预靶点,现对已报道的周围神经再生机制阐述如下。

3.1 神经元的内在生长机制

3.1.1 损伤信号传导 在具有再生能力的神经元中,轴突损伤信号通过 2 种不同方式向细胞核传递,快时相为钙波流入传递损伤信号,慢时相是由几种损伤应答信号蛋白介导的逆行信号传输,这些蛋白包括细胞外信号调节激酶、促再生激酶双亮氨酸拉链激酶(dual leucine zipper-bearing kinase, DLK)、c-Jun 氨基末端激酶(c-JUN N-terminal kinase, JNK)、信号转导和转录激活因子 3(transcription factor signal transducer and activator of

transcription 3, STAT3)^[18]。

轴浆中钙离子内流是损伤部位新的生长锥形成及轴突再生的先决条件^[18]。钙波信号沿着轴突逆向传播到胞体,通过第二信使环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)影响下游重要蛋白的活性,包括高度保守的 DLK、以及重要的促再生转录因子环磷酸腺苷效应元件结合蛋白(cAMP-responsive element-binding protein 1, CREB1),但 cAMP 仅刺激一小部分基因,不足以诱导轴突再生^[18]。

轴突损伤的慢波信号传导是由损伤应答信号蛋白从损伤部位逆行传输至胞体,形成逆行损伤信号复合物转移至细胞核,进而激活下游转录因子及再生程序^[18]。

3.1.2 转录因子调控 损伤的神经轴突再生很大程度上依赖于神经元再生相关基因(regeneration-associated genes, RAGs)的转录。损伤后上调的 cAMP 水平激活核心转录因子 CREB1, CREB1 是 RAGs 转录网络高度连接的节点,可进一步驱动其他核心转录因子的转录,如 STAT3 和激活蛋白-1 中的 JUN 等基因调控网络中的枢纽,调控较多下游或终末 RAGs 的转录^[19]。

DLK 信号转导的下游, JNK 被激活并逆行运输至细胞核,在胞核激活转录因子 JUN,同时, DLK 对损伤信号蛋白磷酸化 STAT3 的逆行传输也是必需的^[20]。

Sma 和 Mad 相关蛋白(Sma and Mad related proteins, SMAD)转录因子家族的部分成员也参与外周神经轴突再生。损伤后诱导的磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)-糖原合酶激酶-3 信号通路激活 SMAD1,使其在核内积累,磷酸化的 SMAD1 与组蛋白乙酰转移酶相互作用,促进再生相关基因的表达^[21]。

3.1.3 表观遗传学调控 DNA 或染色质的表观遗传修饰可以决定 DNA 特定区域的转录活性。目前,很多神经再生相关的研究重点为组蛋白赖氨酸残基的乙酰化。神经轴突损伤后的钙波流入促进丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 D1 进入细胞核,而组蛋白脱乙酰酶(histone deacetylase, HDAC)移出细胞核,使组蛋白 3 乙酰化水平增加并激活促再生基因程序。此外, HDAC5 出核后向生长锥转运,在 PKC 的活化作用下,生长锥局部微管蛋白脱乙酰化,促进生长锥体动力学和轴突再生^[22]。

DNA 甲基化改变可能是表观遗传调控的另一途径。在神经系统中,5-甲基胞嘧啶是较为稳定的 DNA 表观遗传修饰之一,轴突损伤后,甲基胞嘧啶双加氧酶上调,使抑制性的 5-甲基胞嘧啶转化为 5-羟甲基胞嘧啶,启动 DNA 去甲基化,激活转录^[23]。研究表明,通过调控克鲁普尔样因子 4 基因上调甲基胞嘧啶双加氧酶以重编程视网膜神经节细胞 DNA 甲基化模式,可以促进视网膜神经节细胞损伤后的再生,逆转老年小鼠和青光眼小鼠模型的视力丧失^[24]。

3.1.4 信号级联调控 PI3K/雷帕霉素哺乳动物靶点(PI3K/mammalian target of rapamycin, PI3K/mTOR)是轴突再生过程中进化保守的调节因子, mTOR 通过磷酸化不同的底物,最终促进蛋白质合成和细胞生长^[25]。第 10 号染色体缺失的磷酸酶和张力蛋白同源基因(phosphatase and tensin homolog, PTEN)是 mTOR 信号途径的负调节因子。已有研究显示, PTEN 的失活

增加了 mTOR 活性,促进轴突延伸所需原料的合成,其下游的 GSK-3 增强轴突末端细胞骨架的组装,上调细胞合成代谢水平,诱导 PNS 和中枢神经系统(central nervous system, CNS)的轴突再生^[25]。

轴突再生的第 2 个关键途径是 Janus 激酶-STAT (Janus kinase/STAT, JAK/STAT) 通路, gp130 受体目前被认为是神经损伤后该信号通路的主要激活因子,睫状神经营养因子(ciliary neurotrophic factor, CNTF)、白细胞介素 6 等通过 gp130 受体启动信号转导,激活该通路^[26]。细胞因子信号传导抑制因子 3 是 JAK/STAT 通路的负调节因子,其缺失可促进轴突再生。且有研究证实,同时缺失 PTEN 和细胞因子信号传导抑制因子 3 具有协同作用,可以实现稳定和持续的轴突再生^[27]。

3.1.5 生长因子调控 一些生长因子,例如 NGF、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、神经营养因子 3/4/5 等,通过其相应的酪氨酸激酶受体起作用,酪氨酸激酶受体被这些神经营养因子激活后,可触发多种细胞内信号通路^[28]。CNTF 通过 JAK/STAT 途径促进神经轴突再生,还可促进感觉和交感神经元的神经突生长,防止运动神经元轴突和胞体变性^[28]。胶质细胞源性神经营养因子(glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)通过结合其家族受体以及酪氨酸激酶转染重排蛋白,支持多巴胺能的神经元存活,还对其他种类神经元具有神经营养活性;此外, GDNF 对施万细胞也具有良好的营养功能,可促进外周神经再生^[28]。

3.2 影响神经元生长的细胞外因素

3.2.1 轴突再生的促进因素 巨噬细胞是参与周围神经再生的重要免疫细胞。周围神经损伤后,大量巨噬细胞募集到损伤部位,参与瓦勒变性,即损伤后,轴突自损伤处由近向远地发生解体^[29],并可根据局部微环境的改变极化成为抗炎的 M2 亚型巨噬细胞,释放大量的轴突再生相关因子,促进轴突再生^[30]。

信号素(semaphorins, Sema)家族蛋白的信号传导在调节神经发生、神经元迁移和轴突引导方面起关键作用,其中, Sema7A 可以促进神经轴突的生长,调节神经元的迁移,且在损伤的神经系统中也发挥一定作用^[31]。

3.2.2 轴突再生的阻碍因素 损伤轴突的末端形成异常的回缩球而非具有生长活性的生长锥,会阻碍细胞骨架重新组装,导致轴突再生所需的膜结构无法形成^[32]。有研究表明,角膜伤口愈合过程中成纤维细胞和肌成纤维细胞的形成将会抑制神经角膜再生,抗纤维化药物的应用有利于角膜神经再生^[33]。

在信号素家族中, Sema3A 是轴突再生的阻碍因素,感觉神经元在发育过程中会被 Sema3A 排斥,而在脊髓损伤后使用 Sema3A 抑制剂会促进感觉轴突和髓鞘再生^[34]。

4 角膜神经损伤研究模型

糖尿病患者角膜神经支配的病理改变是 DNK 的重要早期指标,糖尿病持续时间、周围神经病变严重程度与角膜敏感性降低密切相关^[35]。因此, DNK 模型已被广泛应用于角膜神经再生相关的研究。此外,其他常用的角膜神经损伤研究模型包括:(1)化学损伤模型 苯扎氯铵点眼损伤模型、辣椒素或树胶

脂毒素点眼损伤模型(后两者均为 TRPV1 激动剂);(2)机械损伤模型 角膜上皮刮除模型、经环钻损伤角膜基质模型,以及三叉神经节损伤模型(具体方式为颅内定向立体消融以及经外侧结膜途径对三叉神经的睫状神经切断)^[36-40];(3)体外培养模型 三叉神经体外培养模型在感觉神经元的基础研究、多种神经营养因子和药物筛选中亦被广泛应用^[41]。

5 促进角膜神经再生的方法

由各种原因引发的三叉神经或其分布于角膜的神经末梢受损,将导致角膜感觉下降或丧失^[8],临床上通常表现为 NK。目前有关其发病率的报道较少,总体发病率约为 0.05%^[42]。其临床体征可表现为浅层点状角膜炎、反复和/或持续性角膜上皮缺损或溃疡,进一步进展可能引起基质溶解及角膜穿孔,但由于角膜知觉下降,患者可能很少出现主观症状^[8]。

5.1 药物治疗

NK 的临床治疗相当棘手,根据文献及指南推荐的 NK 治疗方案,绝大多数为稳定泪膜、控制炎症、预防感染以及促进角膜上皮修复的方案^[2,8],此类方案对于 NK 属于姑息性治疗,并未真正解决神经再生的问题。而目前国际上唯一获批用于治疗 NK 的药物是 Cenegermin(塞奈吉明滴眼液, OxervateTM),其为含 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 重组人神经生长因子的滴眼液。目前关于 Cenegermin 的临床疗效研究多为小样本病例系列研究或病例报告,缺乏大样本临床病例的疗效数据。现有临床资料显示, Cenegermin 对角膜上皮损伤修复有较好的临床疗效,在儿童 NK 中也取得了一定的疗效和安全性^[43-44]。另有小样本量研究显示, Cenegermin 可使角膜病变区的平均角膜厚度增加约 $(176.5 \pm 60.3) \mu\text{m}$ ^[44]。但多数关于 Cenegermin 临床研究的主要评价指标为角膜上皮愈合和角膜敏感性,并未有较多研究关注角膜神经的再生情况。其中,一项针对中重度 NK 的临床研究表明,应用 Cenegermin 治疗约 4 周后,患眼角膜神经密度及神经分支点数量较治疗前显著增加^[45]。

NGF 通过酪氨酸激酶 A 受体和神经营养因子受体 p75 发挥作用,酪氨酸激酶 A 受体激活后可启动下游多条信号通路,如 Ras/丝裂原活化蛋白激酶信号、PI3K/蛋白激酶 B (PI3K/protein kinase B, PI3K/Akt) 等,这些通路对神经元的生存、分化和突触可塑性有重要作用;p75 受体激活后可启动核因子 κB 和 JNK 等信号通路,参与髓鞘形成,也可导致细胞凋亡^[46]。这 2 种受体广泛存在于眼表,故 Cenegermin 治疗 NK 的机制仍不明确,且 Cenegermin 高昂的治疗费用限制了其在临床上的广泛应用。

5.2 手术治疗

感觉神经末梢在神经损伤后仍可存活 2~3 年,因此即使在神经损伤发生后几年内进行外科手术修复也能取得较好的神经再支配效果^[47]。角膜神经移植术由 Samii 等^[48]于 1972 年首次提出,手术目的是通过移植神经为角膜神经提供再生的新途径,重建神经传导通路,恢复角膜知觉。在角膜神经移植技术中,主要分为直接移植和间接移植 2 种术式。直接移植手术是将完整的供体神经直接转移至患侧角膜,最早直接移植手术方法由 Terzis 等^[49]于 2009 年报道,该方法作双冠状切口,分离

滑车上神经和眶上神经的分支,在远端将其离断,将神经分支穿过鼻梁隧道、上穹窿隧道到患侧眼,打开 Tenon 囊,末端围绕角膜缘并缝合固定于巩膜上;此外,通过内镜技术可以在微创切口下完成直接神经移植^[50]。间接移植是通过切取一段完整的神经移植,通过“端-端”或“端-侧”的方式,与供体神经(同侧或对侧眶上神经、滑车上神经以及同侧眶下神经)进行缝合,移植固定于患侧角膜缘外的方式与直接移植类似,间接神经移植可以是自体移植,也可以是去细胞的同种异体移植^[51]。自体移植通常来自于耳大神经、腓肠神经及前臂外侧皮神经^[51-52](图 1)。

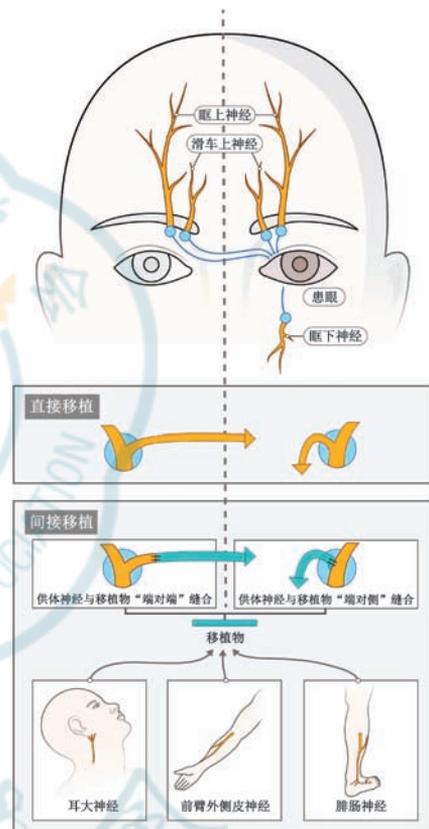


图 1 角膜神经移植手术概要图^[53] 直接移植手术是将完整的供体神经直接转移至患侧角膜,间接移植是通过切取一段完整的神经移植,通过“端-端”或“端-侧”的方式,与供体神经进行缝合。常见的供体神经为同侧或对侧眶上神经、滑车上神经以及同侧眶下神经,常见的自体移植为耳大神经、腓肠神经及前臂外侧皮神经

Fogagnolo 等^[54]采用多中心前瞻性病例对照系列研究,对 NK 患者 25 例 26 眼进行了直接或间接角膜神经移植术,其中直接移植术通过转移对侧的眶上神经和滑车上神经完成,间接移植术使用腓肠神经完成,术后平均 3.9 个月时角膜上皮基本完全愈合,术后 1 年,所有患眼均可观察到角膜基底神经丛再生,角膜敏感度从 3.07 mm 显著提高至 22.11 mm,最佳矫正视力得到显著提高,且 2 种术式之间无显著差异。在另一项研究中, Benkhatat 等^[55]首次使用耳大神经为 NK 患者进行间接角膜神经移植,术后 3 个月通过共聚焦显微镜即可观察到角膜基底神经丛和基质神经丛中央密度显著增加。但接受神经移植术的患者,其术后视力改善程度受到角膜瘢痕情况、是否

已形成弱视等因素的限制,因此有研究者主张在不可逆性角膜瘢痕形成前,以及儿童弱视形成前进行早期手术干预^[51]。

当前 NK 的治疗手段主要以支持性治疗为主,以缓解症状、延缓疾病进展为目的,并不能从根本上治愈疾病。而角膜神经移植术则是一种针对其病因的治疗手段,能够使角膜重新获得神经支配与营养,恢复角膜知觉及角膜稳态,为临床解决难治性 NK 提供了一个新思路,但具体临床疗效受到手术技术、手术方式等多方面因素影响。

5.3 新兴疗法

5.3.1 进入临床试验阶段的新兴疗法 胸腺素 $\beta 4$ 是一种具有促进伤口愈合、突触生长和抗炎特性的天然氨基酸。Sosne 等^[56]使用含 0.1% 胸腺素 $\beta 4$ 的 RGN-259 滴眼液在 NK 患者中进行随机双盲对照 III 期临床试验,研究结果显示 RGN-259 治疗组上皮愈合速度优于安慰剂对照组,提示胸腺素 $\beta 4$ 在 NK 上皮缺损中的治疗潜能。此外,麦角溴烟酯是一种用于治疗痴呆和脑卒中后认知障碍的麦角碱衍生物。Lee 等^[57]在一项前瞻性干预研究中,对常规治疗方法无效的 NK 患者进行口服麦角溴烟酯治疗,在接受治疗的 24 例患者 27 眼中,有 23 眼的上皮缺损在治疗 7~30 d 内完全愈合,最佳矫正视力、角膜敏感度和泪液中神经生长因子水平均得到了改善,提示麦角溴烟酯治疗可能为常规治疗无效的 NK 患者提供新的治疗选择。此外, Britten-Jones 等^[58]开展的随机双盲对照临床试验发现,与安慰剂相比,口服 ω -3 多不饱和脂肪酸补充剂 [二十碳五烯酸 1 800 mg/d+二十二碳六烯酸 (docosahexaenoic acid, DHA)] 6 个月可显著增加 I 型糖尿病患者角膜神经纤维的长度,提示 ω -3 的应用可促进角膜神经再生,具有一定的研究与应用价值。

总体来说,这些进入临床研究的新兴治疗方法所处研究阶段各不相同,大多数疗法仍需通过更多的临床试验来验证其安全性、有效性和最佳应用方案。随着研究的不断深入,这些治疗方法有望为 NK 患者提供更多的治疗选择。

5.3.2 处于基础研究阶段的新兴疗法

5.3.2.1 刺激神经元内在生长能力 在改变神经元内在生长能力的研究方向上,电刺激已经在多种眼部疾病中进行了研究。Zheng 等^[59]研究结果显示,在三叉神经节神经元体外培养模型中,使用透明石墨烯基角膜刺激电极进行电刺激治疗可显著提高神经元的轴突长度;在进行准分子激光原位角膜磨镶术的兔模型中,接受电刺激治疗的兔角膜神经密度也显著增加。然而,目前关于电刺激治疗促进神经再生的机制尚不明确。在视网膜色素变性和视神经病变中,电刺激可能通过下调 B 细胞淋巴瘤/白血病-2 基因家族促凋亡成员 Bcl-2 相关 X 蛋白、防止神经元凋亡、上调神经营养因子表达、抑制小胶质细胞活化、增加视网膜血流量、调节大脑可塑性这几种方式对视网膜产生保护作用,具有一定的治疗潜力^[60]。电刺激引入的电流对细胞有直接影响,因此,结合周围神经轴突再生的机制,角膜局部电刺激可能通过电信号传导至三叉神经元,改变神经元内部的蛋白表达与细胞骨架等,激活细胞生长途径,提高再生能力。

5.3.2.2 营养因子及神经肽 色素上皮衍生因子 (pigment epithelium-derived factor, PEDF) 联合 DHA 增加了角膜神经的再

生,且 PEDF 可通过角膜上皮表达的 PEDF 受体释放 DHA,诱导 NGF、BDNF、sema7A 的表达^[40]。人血小板裂解物中含有多种类型神经营养因子, Huang 等^[61]研究显示人血小板裂解物在体外 (Neuro-2a 细胞系) 和体内模型 (大鼠角膜上皮刮除) 中均显示有较好的促神经生长作用。血管活性肠肽对糖尿病性角膜病变具有较好的促神经再生和伤口愈合作用^[62]。垂体腺苷酸环化酶激活多肽衍生肽 MPAP0 能促进三叉神经轴突再生和角膜上皮愈合^[63]。DHA、二十碳五烯酸衍生的化合物消退素 D1 可促进糖尿病小鼠角膜神经再生和角膜敏感性恢复^[64]。

5.3.2.3 药物探索及再利用 局部应用多巴胺 D1 受体激动剂培高利特可促进损伤后角膜神经再生,其作用机制可能是通过促进 NGF 的合成和释放^[65]。周围神经再生涉及细胞核内表观遗传学整合机制,伏立诺他是一种 HDAC 抑制剂,通过激活酪氨酸激酶 A 受体及下游信号通路,对 Neuroscreen-1 细胞系发挥神经营养活性,在治疗退行性神经病变方面具有一定的应用潜力^[66],而伏立诺他在角膜神经病变的应用尚为空白。目前,一些应用于神经系统的药物显示了较好的神经保护与促神经再生作用,如抗癫痫药和抗帕金森病药物哌尼沙胺,可诱导小鼠原代运动神经元 NGF 及其受体 mRNA 表达^[67];依达拉奉作为自由基清除剂可抵抗 DNK 引起的角膜神经损伤,对角膜神经的功能和形态起保护作用^[68]。此外,中药活性成分黄芩苷可上调 RSC96 施万细胞 GDNF、BDNF 和 CNTF 的表达^[69]及大脑组织中 NGF 和酪氨酸激酶 A 受体的表达^[70],灯盏细辛中的灯盏花素和咖啡酸酯馏分可以上调星形胶质细胞中 NGF、BDNF 和 GDNF 的表达^[71],这些中药类制剂均有神经保护和促神经再生特性,但在角膜神经再生方面的应用研究极少,因此,开展中药类制剂在角膜神经再生领域的研究具有重要应用前景。

5.3.2.4 基于 DNK 致病机制的研究 糖尿病性角膜病变为角膜神经及其再生领域的研究提供了重要价值。Wan 等^[72]研究显示,累积的 AGEs 会通过活性氧的产生促进核苷酸结合寡聚结构域样受体蛋白 3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3) 炎症体的超活化,通过遗传和药理学方法阻断 AGEs/活性氧/NLRP3 炎症体轴显著加速了糖尿病角膜神经再生和上皮伤口愈合,进一步提示 NLRP3 炎症体可能是 DK 治疗的潜在靶点。醛糖还原酶是葡萄糖转化为山梨醇的多元醇途径中的限速酶,其活性增加已被证实是糖尿病病理生理过程的潜在机制之一^[73]。醛糖还原酶抑制剂 CT-112 已被证实能有效恢复角膜敏感性,逆转角膜上皮细胞的异常形态特征^[74]。

中性粒细胞防御过程中形成和释放的胞外诱捕网 (neutrophils extracellular traps, NETs) 会延迟糖尿病相关的伤口愈合。Zhang 等^[75]研究显示,含胞外 DNA 的 NETs 是糖尿病小鼠角膜上皮愈合过程中形成的,而脱氧核糖核酸酶 I 局部应用可以干预 NETs 形成、减轻炎症,并激活再生相关的信号通路,包括 pAkt、胰岛素样生长因子 1 受体和沉默信息调节因子 1,显著改善了糖尿病小鼠的角膜神经再生,恢复其角膜知觉。

6 总结与展望

研究角膜神经再生领域对于 NK 的治疗具有重要意义。

Cenegermin 作为 NK 的“孤儿药”，其高昂的治疗费用令 NK 患者望而却步。因此，深入探究角膜神经再生机制，并探索适合我国国情的治疗药物和治疗方法具有重要的临床价值与迫切的现实意义。

调节神经元的内在生长能力是促进神经轴突再生的重要手段，具体包括改变细胞核内表观遗传学整合方式、调控转录因子活性和相关信号通路、对轴突再生抑制因素进行失活等。目前该方向是 CNS 和 PNS 的研究热点，但在角膜神经再生领域的研究仍较少，因此具有广阔的研究前景。

综上，角膜神经再生涉及多种复杂调控机制，本文未能涵盖所有相关机制。单一机制可能不足以促进角膜神经轴突再生，因此，探索并联合多种不同机制以促进更为稳健的角膜神经再生，也是 NK 治疗领域未来的研究方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- McKay TB, Seyed-Razavi Y, Ghezzi CE, et al. Corneal pain and experimental model development[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2019, 71: 88–113. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2018.11.005.
- 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.
- 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.
- 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.
- Al-Aqaba MA, Dhillon VK, Mohammed I, et al. Corneal nerves in health and disease[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2019, 73: 100762. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2019.05.003.
- Stapleton F, Marfurt C, Golebiowski B, et al. The TFOS International Workshop on Contact Lens Discomfort: report of the subcommittee on neurobiology[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(11): TFOS71–97. DOI: 10.1167/iov.13-13226.
- Labetoulle M, Baudouin C, Calonge M, et al. Role of corneal nerves in ocular surface homeostasis and disease[J]. *Acta Ophthalmol*, 2019, 97(2): 137–145. DOI: 10.1111/aos.13844.
- 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 expertson 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.
- Mantelli F, Nardella C, Tiberi E, et al. Congenital corneal anesthesia and neurotrophic keratitis: diagnosis and management[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 805876. DOI: 10.1155/2015/805876.
- Babizhayev MA, Stokov IA, Nosikov VV, et al. The role of oxidative stress in diabetic neuropathy: generation of free radical species in the glycation reaction and gene polymorphisms encoding antioxidant enzymes to genetic susceptibility to diabetic neuropathy in population of type I diabetic patients[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 71(3): 1425–1443. DOI: 10.1007/s12013-014-0365-y.
- Khangholi S, Majid FA, Berwary NJ, et al. The mechanisms of inhibition of advanced glycation end products formation through polyphenols in hyperglycemic condition[J]. *Planta Med*, 2016, 82(1–2): 32–45. DOI: 10.1055/s-0035-1558086.
- Sugimoto K, Nishizawa Y, Horiuchi S, et al. Localization in human diabetic peripheral nerve of N (epsilon)-carboxymethyllysine-protein adducts, an advanced glycation endproduct[J]. *Diabetologia*, 1997, 40(12): 1380–1387. DOI: 10.1007/s001250050839.
- Oates PJ. Aldose reductase, still a compelling target for diabetic neuropathy[J]. *Curr Drug Targets*, 2008, 9(1): 14–36. DOI: 10.2174/138945008783431781.
- Chung SS, Ho EC, Lam KS, et al. Contribution of polyol pathway to diabetes-induced oxidative stress[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14(8 Suppl 3): S233–236. DOI: 10.1097/01.asn.0000077408.15865.06.
- Geraldes P, King GL. Activation of protein kinase C isoforms and its impact on diabetic complications[J]. *Circ Res*, 2010, 106(8): 1319–1331. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.217117.
- 于炎冰. 颅神经功能障碍在眼科的表现[J]. *中华眼科杂志*, 2014, 50(12): 959–960. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2014.12.022.
- Koujah L, Suryawanshi RK, Shukla D. Pathological processes activated by herpes simplex virus-1 (HSV-1) infection in the cornea[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(3): 405–419. DOI: 10.1007/s00018-018-2938-1.
- Mahar M, Cavalli V. Intrinsic mechanisms of neuronal axon regeneration[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2018, 19(6): 323–337. DOI: 10.1038/s41583-018-0001-8.
- Ma TC, Willis DE. What makes a RAG regeneration associated?[J]. *Front Mol Neurosci*, 2015, 8: 43. DOI: 10.3389/fnmol.2015.00043.
- Shin JE, Cho Y, Beirowski B, et al. Dual leucine zipper kinase is required for retrograde injury signaling and axonal regeneration[J]. *Neuron*, 2012, 74(6): 1015–1022. DOI: 10.1016/j.neuron.2012.04.028.
- Sajjilafu, Hur EM, Liu CM, et al. PI3K-GSK3 signalling regulates mammalian axon regeneration by inducing the expression of Smad1[J]. *Nat Commun*, 2013, 4: 2690. DOI: 10.1038/ncomms3690.
- Cho Y, Sloutsky R, Naegle KM, et al. Injury-induced HDAC5 nuclear export is essential for axon regeneration[J]. *Cell*, 2013, 155(4): 894–908. DOI: 10.1016/j.cell.2013.10.004.
- Weng YL, An R, Cassin J, et al. An intrinsic epigenetic barrier for functional axon regeneration[J]. *Neuron*, 2017, 94(2): 337–346. DOI: 10.1016/j.neuron.2017.03.034.
- Lu Y, Brommer B, Tian X, et al. Reprogramming to recover youthful epigenetic information and restore vision[J]. *Nature*, 2020, 588(7836): 124–129. DOI: 10.1038/s41586-020-2975-4.
- Liu K, Lu Y, Lee JK, et al. PTEN deletion enhances the regenerative ability of adult corticospinal neurons[J]. *Nat Neurosci*, 2010, 13(9): 1075–1081. DOI: 10.1038/nn.2603.
- Leibinger M, Zeitler C, Gobrecht P, et al. Transneuronal delivery of hyper-interleukin-6 enables functional recovery after severe spinal cord injury in mice[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 391. DOI: 10.1038/s41467-020-20112-4.
- Sun F, Park KK, Belin S, et al. Sustained axon regeneration induced by co-deletion of PTEN and SOCS3[J]. *Nature*, 2011, 480(7377): 372–375. DOI: 10.1038/nature10594.
- Frostick SP, Yin Q, Kemp GJ. Schwann cells, neurotrophic factors, and peripheral nerve regeneration[J]. *Microsurgery*, 1998, 18(7): 397–405. DOI: 10.1002/(sici)1098-2752(1998)18:7<397::aid-micr2>3.0.co;2-f.
- Kim HR, Lee HJ, Jeon Y, et al. Targeting SARM1 improves autophagic stress-induced axonal neuropathy[J]. *Autophagy*, 2024, 20(1): 29–44. DOI: 10.1080/15548627.2023.2244861.
- Chen P, Piao X, Bonaldo P. Role of macrophages in Wallerian degeneration and axonal regeneration after peripheral nerve injury[J]. *Acta Neuropathol*, 2015, 130(5): 605–618. DOI: 10.1007/s00401-015-1482-4.
- Jongbloets BC, Ramakers GM, Pasterkamp RJ. Semaphorin7A and its receptors: pleiotropic regulators of immune cell function, bone homeostasis, and neural development[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2013, 24(3): 129–138. DOI: 10.1016/j.semcdb.2013.01.002.
- Winter CC, He Z, Jacobi A. Axon regeneration: a subcellular extension in multiple dimensions[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2022, 14(3): a040923. DOI: 10.1101/cshperspect.a040923.
- Hindman HB, DeMagistris M, Callan C, et al. Impact of topical anti-fibrotics on corneal nerve regeneration *in vivo*[J]. *Exp Eye Res*, 2019, 181: 49–60. DOI: 10.1016/j.exer.2019.01.017.
- Limoni G, Niquille M. Semaphorins and plexins in central nervous system patterning: the key to it all?[J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2021, 66: 224–232. DOI: 10.1016/j.conb.2020.12.014.
- 万鲁芹, 周庆军, 谢立信. NLRP3 炎症小体信号通路在糖尿病角膜病变发生和发展中的作用[J]. *中华实验眼科杂志*, 2022, 40(7): 680–684. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20190618-00266. Wan LQ, Zhou QJ, Xie LX. Role of NLRP3 inflammasome signaling pathway in the occurrence and development of diabetic keratopathy[J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2022, 40(7): 680–684. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20190618-00266.
- Yamaguchi T, Turhan A, Harris DL, et al. Bilateral nerve alterations in a unilateral experimental neurotrophic keratopathy model: a lateral conjunctival approach for trigeminal axotomy[J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e70908 [2025-06-26]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23967133>. DOI: 10.1371/journal.pone.0070908.
- 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.
- [38] 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.
- [39] Okada Y, Sumioka T, Ichikawa K, et al. Sensory nerve supports epithelial stem cell function in healing of corneal epithelium in mice: the role of trigeminal nerve transient receptor potential vanilloid 4 [J]. *Lab Invest*, 2019, 99 (2) : 210–230. DOI: 10.1038/s41374-018-0118-4.
- [40] Pham TL, He J, Kakazu AH, et al. Defining a mechanistic link between pigment epithelium-derived factor, docosahexaenoic acid, and corneal nerve regeneration [J]. *J Biol Chem*, 2017, 292 (45) : 18486–18499. DOI: 10.1074/jbc.M117.801472.
- [41] Di G, Qi X, Zhao X, et al. Corneal epithelium-derived neurotrophic factors promote nerve regeneration [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017, 58(11) : 4695–4702. DOI: 10.1167/iovs.16-21372.
- [42] Sacchetti M, Lambiase A. Diagnosis and management of neurotrophic keratitis [J]. *Clin Ophthalmol*, 2014, 8 : 571–579. DOI: 10.2147/OPHT.S45921.
- [43] Hatcher JB, Soifer M, Morales NG, et al. Aftermarket effects of cenergermin for neurotrophic keratopathy in pediatric patients [J]. *Ocul Surf*, 2021, 21 : 52–57. DOI: 10.1016/j.jtos.2021.04.003.
- [44] Bonzano C, Olivari S, Cutolo CA, et al. Recombinant human nerve growth factor (cenergermin)-driven corneal wound healing process: an evidence-based analysis [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12 : 760507. DOI: 10.3389/fphar.2021.760507.
- [45] 郝咪, 程燕, 程钰, 等. 塞奈吉明滴眼液治疗神经营养性角膜炎效果评估 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2024, 42(2) : 159–164. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20220924-00450.
Hao M, Cheng Y, Cheng Y, et al. Evaluation of the efficacy of cenergermin in the treatment of neurotrophic keratitis [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2024, 42 (2) : 159–164. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20220924-00450.
- [46] Johnson D, Lanahan A, Buck CR, et al. Expression and structure of the human NGF receptor [J]. *Cell*, 1986, 47(4) : 545–554. DOI: 10.1016/0092-8674(86)90619-7.
- [47] Menorca RM, Fussell TS, Elfar JC. Nerve physiology: mechanisms of injury and recovery [J]. *Hand Clin*, 2013, 29(3) : 317–330. DOI: 10.1016/j.hcl.2013.04.002.
- [48] Samii M. Die operative wiederherstellung verletzter nerven [J]. *Langenbecks Arch Chir*, 1972, 332 : 355–362. DOI: 10.1007/BF01282653.
- [49] Terzis JK, Dryer MM, Bodner BI. Corneal neurotization: a novel solution to neurotrophic keratopathy [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2009, 123(1) : 112–120. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3181904d3a.
- [50] Leyngold I, Weller C, Leyngold M, et al. Endoscopic corneal neurotization: technique and initial experience [J]. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2018, 34 (1) : 82–85. DOI: 10.1097/IOP.0000000000001023.
- [51] Park JK, Charlson ES, Leyngold I, et al. Corneal neurotization: a review of pathophysiology and outcomes [J]. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2020, 36 (5) : 431–437. DOI: 10.1097/IOP.0000000000001583.
- [52] Bourcier T, Henrat C, Heitz A, et al. Lateral antebrow cutaneous nerve as autologous graft for mini-invasive corneal neurotization (MICORNE) [J]. *Cornea*, 2019, 38(8) : 1029–1032. DOI: 10.1097/ICO.0000000000002004.
- [53] Liu CY, Arteaga AC, Fung SE, et al. Corneal neurotization for neurotrophic keratopathy: review of surgical techniques and outcomes [J]. *Ocul Surf*, 2021, 20 : 163–172. DOI: 10.1016/j.jtos.2021.02.010.
- [54] Fogagnolo P, Giannaccare G, Bolognesi F, et al. Direct versus indirect corneal neurotization for the treatment of neurotrophic keratopathy: a multicenter prospective comparative study [J]. *Am J Ophthalmol*, 2020, 220 : 203–214. DOI: 10.1016/j.ajo.2020.07.003.
- [55] Benkhatat H, Levy O, Goemaere I, et al. Corneal neurotization with a great auricular nerve graft: effective reinnervation demonstrated by in vivo confocal microscopy [J]. *Cornea*, 2018, 37(5) : 647–650. DOI: 10.1097/ICO.0000000000001549.
- [56] Sosne G, Kleinman HK, Springs C, et al. 0.1% RGN-259 (thymosin B4) ophthalmic solution promotes healing and improves comfort in neurotrophic keratopathy patients in a randomized, placebo-controlled, double-masked phase III clinical trial [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 24(1) : 554. DOI: 10.3390/ijms24010554.
- [57] Lee YC, Kim SY. Treatment of neurotrophic keratopathy with nicergoline [J]. *Cornea*, 2015, 34(3) : 303–307. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000348.
- [58] Britten-Jones AC, Kamel JT, Roberts LJ, et al. Investigating the neuroprotective effect of oral omega-3 fatty acid supplementation in type 1 diabetes (nPROOFS1): a randomized placebo-controlled trial [J]. *Diabetes*, 2021, 70(8) : 1794–1806. DOI: 10.2337/db21-0136.
- [59] Zheng Z, Lin M, Lu W, et al. The efficient regeneration of corneal nerves via tunable transmembrane signaling channels using a transparent graphene-based corneal stimulation electrode [J/OL]. *Adv Health Mater*, 2022, 11(10) : e2101667 [2025-06-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35108456/>. DOI: 10.1002/adhm.202101667.
- [60] Liu J, Ma A, So KF, et al. Mechanisms of electrical stimulation in eye diseases: a narrative review [J]. *Adv Ophthalmol Pract Res*, 2022, 2(2) : 100060. DOI: 10.1016/j.aopr.2022.100060.
- [61] Huang CT, Chu HS, Hung KC, et al. The effect of human platelet lysate on corneal nerve regeneration [J]. *Br J Ophthalmol*, 2021, 105(6) : 884–890. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2019-314408.
- [62] Zhang Y, Gao N, Wu L, et al. Role of VIP and sonic hedgehog signaling pathways in mediating epithelial wound healing, sensory nerve regeneration, and their defects in diabetic corneas [J]. *Diabetes*, 2020, 69(7) : 1549–1561. DOI: 10.2337/db19-0870.
- [63] 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.
- [64] Zhang Z, Hu X, Qi X, et al. Resolvin D1 promotes corneal epithelial wound healing and restoration of mechanical sensation in diabetic mice [J]. *Mol Vis*, 2018, 24 : 274–285.
- [65] Zhang X, Muddana S, Kumar SR, et al. Topical pergolide enhance corneal nerve regrowth following induced corneal abrasion [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020, 61(1) : 4. DOI: 10.1167/iovs.61.1.4.
- [66] Shukla S, Shariat-Madar Z, Walker LA, et al. Mechanism for neurotropic action of vorinostat, a pan histone deacetylase inhibitor [J]. *Mol Cell Neurosci*, 2016, 77 : 11–20. DOI: 10.1016/j.mcn.2016.09.003.
- [67] Ohno K, Yagi H, Ohkawara B. Repositioning again of zonisamide for nerve regeneration [J]. *Neural Regen Res*, 2016, 11(4) : 541–542. DOI: 10.4103/1673-5374.180727.
- [68] 赵凤琼, 李立. 依达拉奉对糖尿病角膜神经病变大鼠角膜神经的保护作用 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2012, 30(2) : 101–105. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2012.02.002.
Zhao FQ, Li L. Protective effect of edaravone on corneal nerve of rat with experimental diabetic corneal neuropathy [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2012, 30(2) : 101–105. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2012.02.002.
- [69] Sowndhararajan K, Deepa P, Kim M, et al. Neuroprotective and cognitive enhancement potentials of baicalin: a review [J]. *Brain Sci*, 2018, 8(6) : 104. DOI: 10.3390/brainsci8060104.
- [70] Yin YY, Li WP, Gong HL, et al. Protective effect of astragaloside on focal cerebral ischemia/reperfusion injury in rats [J]. *Am J Chin Med*, 2010, 38(3) : 517–527. DOI: 10.1142/S0192415X10008020.
- [71] Chai L, Guo H, Li H, et al. Scutellarin and caffeic acid ester fraction, active components of Dengzhanxin injection, upregulate neurotrophins synthesis and release in hypoxia/reoxygenation rat astrocytes [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 150(1) : 100–107. DOI: 10.1016/j.jep.2013.08.011.
- [72] Wan L, Bai X, Zhou Q, et al. The advanced glycation end-products (AGEs)/ROS/NLRP3 inflammasome axis contributes to delayed diabetic corneal wound healing and nerve regeneration [J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(2) : 809–825. DOI: 10.7150/ijbs.63219.
- [73] Kinoshita JH, Fukushi S, Kador P, et al. Aldose reductase in diabetic complications of the eye [J]. *Metabolism*, 1979, 28 (4 Suppl 1) : 462–469. DOI: 10.1016/0026-0495(79)90057-x.
- [74] Hosotani H, Ohashi Y, Yamada M, et al. Reversal of abnormal corneal epithelial cell morphologic characteristics and reduced corneal sensitivity in diabetic patients by aldose reductase inhibitor, CT-112 [J]. *Am J Ophthalmol*, 1995, 119(3) : 288–294. DOI: 10.1016/s0002-9394(14)71169-9.
- [75] Zhang J, Dai Y, Wei C, et al. DNase I improves corneal epithelial and nerve regeneration in diabetic mice [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(8) : 4547–4556. DOI: 10.1111/jcmm.15112.

(收稿日期:2025-07-20 修回日期:2026-01-09)

(本文编辑:骆世平 施晓萌)

