· 专家述评 ·

关注干眼角膜神经异常的临床诊疗

武祎菲 王滢珲 接英
首都医科大学附属北京同仁医院 北京同仁眼科中心 北京市眼科研究所 北京市眼科学与视觉科学重点实验室，北京 100730
通信作者：接英，Email：jie_yingcn@aliyun.com

【摘要】 干眼是一种由泪膜不稳定、泪液高渗、眼表炎症及神经感觉异常等多因素共同驱动的眼表疾病。角膜神经异常可能干扰反射性泪液分泌和角膜上皮修复，并使症状迁延、治疗反应出现差异。角膜神经异常的临床表现缺乏特异性，部分患者可出现角膜知觉减退，其主观不适症状不足以反映上皮病变程度，而另一些患者疼痛明显，常规眼表检查却不足以解释其症状。本文结合现有研究，讨论干眼相关角膜神经异常的发生机制、临床识别难点及治疗中的实际问题，并对现有评估方法和治疗措施的适用情况及局限进行分析。今后的临床研究还需进一步厘清干眼与角膜神经异常之间的相互作用，并明确可预测症状持续、角膜上皮风险及治疗反应的指标，从而识别可以从神经营养支持或神经调节治疗中获益的患者。

【关键词】 干眼；角膜神经异常；神经病理性疼痛；角膜知觉；活体共聚焦显微镜
基金项目： 北京市医院管理中心“登峰”计划（DFL20240202）；北京经济技术开发区“亦城人才”项目
DOI：10.3760/cma.j.cn115989-20260705-00272

Paying attention to clinical diagnosis and management of corneal nerve abnormalities in dry eye disease

Wu Yifei, Wang Yinghui, Jie Ying
Beijing Institute of Ophthalmology, Beijing Tongren Eye Center, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing Ophthalmology and Visual Sciences Key Lab, Beijing 100730, China
Corresponding author: Jie Ying, Email: jie_yingcn@aliyun.com

[Abstract] Dry eye is a multifactorial ocular surface disease driven by a combination of factors, including tear film instability, tear hyperosmolarity, ocular surface inflammation, and neurosensory abnormalities. Corneal nerve abnormalities may interfere with reflex tear secretion and corneal epithelial repair, leading to prolonged symptoms and variable responses to treatment. The clinical manifestations of corneal nerve abnormalities lack specificity. Some patients may experience reduced corneal sensation, with their subjective discomfort failing to reflect the degree of epithelial lesions, while others may experience significant pain that cannot be fully explained by routine ocular surface examinations. Based on the existing research, this article discusses the mechanisms underlying dry eye-related corneal nerve abnormalities, challenges in clinical identification, and practical issues in treatment, while analyzing the applicability and limitations of current assessment methods and therapeutic measures. Future clinical research should further elucidate the interaction between dry eye and corneal nerve abnormalities and identify predictors of symptom persistence, corneal epithelial risk, and treatment response, thereby enabling the identification of patients who may benefit from neurotrophic support or neuromodulatory therapies.

[Key words] Dry eye; Corneal nerve abnormalities; Neuropathic corneal pain; Corneal sensitivity; *In vivo* confocal microscopy
Fund program: Beijing Hospitals Authority "Dengfeng" Talent Training Plan (DFL20240202); "Yicheng Outstanding Talents" in Beijing Economic-Technological Development Area
DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20260705-00272

干眼属于多因素共同导致的眼表疾病，患者通常会出现不同程度的异物感、烧灼感、疼痛、视力波动及视觉质量下降等眼部不适；其发生与泪膜不稳定、泪液高渗、眼表炎症损害及神经感觉异常等因素有关[1]。随着对干眼认识的不断深入，角膜神经在其中的作用也逐渐受到关注。

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究

角膜是人体神经纤维分布最为密集的组织之一，其感觉神经纤维密度为皮肤的300~600倍[2]。这些神经不仅参与瞬目反射和反射性泪液分泌，还能通过神经营养作用影响角膜上皮稳态和损伤修复[3]。因此，角膜神经功能异常可能同时影响患者的症状、泪膜状态以及角膜上皮稳定性。临床观察发现，患者的主观症状与眼表体征并不总是一致：部分患者疼痛感明显，但检查异常并不突出；另一些患者已存在角膜上皮改变，主观症状却相对轻微。还有部分患者在接受常规人工泪液或抗炎治疗后，眼表指标有所改善，但疼痛仍未完全缓解[4]。TFOS DEWS Ⅲ报告指出，干眼的不同临床表现往往伴随不同程度的角膜敏感性变化，这也从侧面说明神经因素可能参与干眼的发生[3]。

目前，干眼诊疗中对角膜神经异常的评估和处理仍不够充分。本文将结合角膜神经异常的临床表现，梳理其可能涉及的机制、识别过程中的困难及治疗局限，并进一步讨论现有检查方法在临床中的实际用途。

1　干眼相关角膜神经异常的诊疗问题

1.1　发病机制具有双向性和异质性

干眼与角膜神经异常之间可能存在双向作用。一方面，角膜感觉神经受损可干扰“角膜-三叉神经-面神经-泪腺”反射通路，导致泪液分泌减少；神经营养因子不足也会使角膜上皮修复能力下降，进而诱发或加重干眼[2-3]。另一方面，干眼状态下的泪膜高渗和持续性的眼表炎症也可能损伤角膜神经；炎症介质和树突状细胞浸润与神经纤维密度下降、断裂或形态改变有关[5]。活体共聚焦显微镜（*in vivo* confocal microscopy，IVCM）研究显示，多数干眼患者的角膜上皮下神经纤维密度低于健康对照[5]。但持续眼痛患者的IVCM神经参数不一定存在明显异常，提示神经纤维密度等参数可能还不足以单独解释干眼症状的形成，其他感觉调节因素也可能参与其中[6]。

持续性眼痛的形成可能涉及外周神经敏化、中枢敏化，也可能是二者共同参与[7-8]。部分干眼患者不仅对角膜刺激敏感，对额头或前臂等非眼部区域的疼痛刺激也表现出明显的反应，说明疼痛处理可能已经超出局部角膜的范围[8]；相较之下，另一些患者在接受表面麻醉后疼痛明显减轻，提示外周角膜因素在其症状中占有较大比重[9]。现有检查可以提供一定的机制判断依据，但外周神经和中枢因素各自的作用程度目前还无法准确量化。

1.2　角膜神经异常难以通过单一指标识别

角膜神经异常可表现为角膜上皮下神经纤维密度下降、长度改变或形态异常，同时伴有角膜知觉减退或增敏。化学灼伤、干眼和角膜屈光手术等情况，都可能造成角膜神经结构或功能异常，并伴随相关炎症反应[5]。当角膜知觉减退时，患者主观症状往往偏轻，不能充分反映角膜上皮的实际病变；而以明显的烧灼痛或刺激诱发痛为主的患者，常规眼表检查并不能完全解释疼痛来源[9]。角膜神经状态的不同，可能是患者治疗反应不一致的原因之一[10]。基层和综合眼科门诊通常根据泪膜稳定性、泪液分泌和角膜染色判断干眼程度，角膜知觉往往未被纳入常规检查。即使在眼表专科，角膜知觉、表面麻醉反应和IVCM结果也不能脱离患者的症状与眼表状态单独解释，而如何综合判读这些信息，目前仍缺少统一标准。

棉花丝检查是临床常用的角膜知觉定性检查方法，检查应在表面麻醉前完成，患者注视前方，检查者从侧方接近，用细棉花丝轻触角膜中央或预定区域，记录患者对刺激的感知、迟钝或疼痛反应。操作中应避免明显加压和反复擦拭。Cochet-Bonnet角膜知觉测量计或Belmonte气流刺激仪可量化角膜敏感度[1, 11]。然而，这类检查结果容易受刺激方式、操作经验及患者配合程度影响。

IVCM是目前直接观察角膜神经形态的主要工具，能够在活体状态下观察角膜上皮下神经纤维丛，也可同时记录树突状细胞等眼表细胞的变化[6]。临床分析上通常关注神经纤维的长度、密度、分支和形态等参数，但不同设备、取像部位和分析方法均可能影响结果。检查成本、操作培训和图像判读要求，也限制了其在普通门诊中的应用。

眼部疼痛评估调查问卷可记录眼痛强度、持续时间、诱发因素及其对生活质量的影响，适用于描述症状和随访变化[12]。表面麻醉后疼痛变化可为判断外周角膜因素的参与程度提供线索，但不能据此单独区分普通干眼疼痛和神经病理性疼痛[9, 13]。现有工具各有适用范围，尚无单项检查能够确诊干眼相关角膜神经异常或明确其疼痛机制。

1.3　针对角膜神经异常的治疗手段有限

现有干眼治疗以人工泪液补充、抗炎药物以及物理治疗为主，对泪液动力学障碍和炎症驱动型干眼有一定疗效，但并非针对角膜神经异常或神经敏感化的靶向干预策略。现有针对角膜神经异常的干预手段总结如下：

1.3.1　神经营养及生物制剂　局部应用神经生长因子（nerve growth factor，NGF）和自体血清在机制上具有神经修复和角膜上皮修复作用[14-15]。但自体血清相关

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House　版权所有　违者必究

研究多为小样本、回顾性研究，尚不足以证明其对角膜神经损伤具有稳定且可重复的疗效。NGF治疗的适应证、疗程、长期安全性及对症状和神经形态的独立影响，也仍需更高质量研究验证。

1.3.2 抗炎治疗 局部糖皮质激素、环孢素A和他克莫司等抗炎药物可通过抑制T细胞活化、阻断炎症信号通路，减少炎症因子释放，从而减轻炎症对角膜神经造成的损伤[16-17]。然而，现有研究表明，环孢素等治疗虽然能够改善部分患者的眼表炎症和干眼指标，但对于神经病理性疼痛及角膜神经参数的影响，尚未得到一致的临床结果支持[18]。因此，抗炎治疗应以控制活动性眼表炎症为主要目标，不能被等同于神经修复治疗。

1.3.3 神经调节药物 加巴喷丁等钙离子通道α2δ配体是治疗神经病理性疼痛的一线药物[19]。部分临床研究发现，口服加巴喷丁能够一定程度上减轻伴有眼痛的干眼患者症状[20]。这类药物主要作用于中枢神经系统，理论上更适合中枢敏化占主导地位的患者，对其他类型的角膜神经损伤的疗效可能有限；同时，嗜睡、头晕等中枢不良反应也限制了其应用。

$P2Y_2$受体激动剂（如地夸磷索钠）、胆碱能受体激动剂以及鼻内神经刺激装置，主要通过增加泪液分泌、改善泪膜稳定性，间接改善眼表环境[21-23]。由于这些措施并不直接针对角膜神经异常，对神经敏化和神经结构异常的改善相对有限。

总体来看，现有药物在干预干眼相关角膜神经异常方面都显示出一定潜力，但相关证据多来源于小样本、非随机临床试验。针对该类角膜神经异常的靶向治疗尚未形成高级别循证医学证据，临床决策应避免将机制合理性等同于确证疗效。

2 干眼相关角膜神经异常的临床应对策略

2.1 深入发病机制研究

未来研究应明确角膜神经改变与干眼病程之间的时间关系，即谁先发生变化，以及二者如何随病程相互影响。为此，建议开展前瞻性纵向队列研究，连续记录干眼患者病程中症状、角膜知觉、眼表炎症、泪膜参数及IVCM神经参数变化；同时通过构建干眼动物模型（如苯扎氯铵或东莨菪碱诱导），观察并判断神经纤维改变与眼表炎症反应之间的因果关系。

同时，研究应将外周神经异常和中枢敏化分开评估。IVCM主要反映角膜局部神经形态，表面麻醉试验则可帮助判断疼痛来源。建议将这两项检查与角膜知觉、疼痛问卷及必要的全身感觉测试相结合，可能有助于识别不同患者的感觉异常类型。

泪液蛋白组学可用于观察泪液中神经相关分子，如P物质、降钙素基因相关肽、神经肽Y等与炎症因子的联合变化，并从中筛选具有临床诊断价值的生物标志物。

2.2 提高神经异常的临床识别能力

对于规范干眼治疗后症状仍持续的患者，应重新了解疼痛性质、诱发因素和既往角膜损伤史。以下情况提示需要进一步评估角膜神经因素：（1）症状强烈但泪液分泌、角膜染色等客观结果异常较轻微；（2）存在烧灼痛、触痛、自发性眼痛或风吹、温度变化和强光诱发痛；（3）角膜屈光手术、角膜移植、化学伤、感染和糖尿病等病史；（4）角膜上皮病变明显但主观不适较轻；（5）反复出现上皮缺损或修复延迟[2, 20, 24]。

角膜知觉可先用棉花丝作定性比较，再根据需要采用Cochet-Bonnet角膜知觉测量计或Belmonte气流刺激仪进行定量评估。具备条件时，可通过IVCM观察角膜上皮下神经纤维的长度、密度、分支和形态，并记录树突状细胞等炎症相关改变[25]。上述结果需要与症状、眼表状态、既往病史及治疗反应综合分析。IVCM所见不宜单独作为角膜神经损伤或疼痛机制的确诊依据。

临床评估应围绕几个实际问题展开：角膜知觉和神经营养功能是否受损；持续疼痛是否呈现敏化特征；角膜神经异常是否伴随活动性眼表炎症。对于疑似中枢敏化、疼痛范围超出眼部或伴明显全身疼痛的患者，应考虑与疼痛科、神经科协作。

2.3 规范不同类型角膜神经异常的治疗策略

除无防腐剂人工泪液、局部抗炎药物等基础治疗外，还需要根据患者的主要表现和检查结果，对治疗方案作进一步调整。对于角膜知觉减退、角膜上皮修复不良，或者存在神经营养性角膜病变风险的患者，可在专科评估后考虑局部应用NGF滴眼液或自体血清滴眼液（浓度20%～50%）[26]。治疗过程中，应尽量避免使用可能进一步抑制泪液分泌的抗胆碱能药物。

如果持续眼痛且常规眼表治疗效果有限，并表现出疼痛敏化特征，在排除活动性眼表病变后，可进一步考虑神经调节治疗。药物方面，可选用低剂量加巴喷丁（起始剂量为100～300 mg/d），或普瑞巴林（起始剂量为75 mg/d）[27]。通常在治疗4～8周后判断疗效；若改善不明显，可停药或根据情况调整方案，同时留意嗜睡、头晕等不良反应。经皮电神经刺激治疗[28]、认知行为疗法[29]也可作为辅助治疗方式配合使用。

对于神经异常伴有活动性眼表炎症或全身免疫病的患者，应继续应用环孢素A、他克莫司等抗炎药物以减轻炎症、改善眼表环境[30]；同时，还应针对原发免

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究

疫病进行治疗。

建议每1～3个月复查角膜知觉和眼表疾病指数评分。有条件时，可进行IVCM检查以观察角膜神经参数的动态变化，并结合患者症状及时调整治疗方案。

3　结语与展望

角膜神经异常可能是部分干眼患者症状长期存在、角膜上皮修复受阻以及治疗反应差异的原因之一。临床判断不能仅依赖常规干眼检查，还应结合角膜知觉、疼痛特点以及必要的神经形态检查，分析神经因素是否确实影响了患者病情。

未来研究需重点回答两个实际问题：哪些角膜神经改变能够预测症状持续或上皮损伤风险；哪些患者能够从神经营养或神经调节治疗中获益。为此，需要开展大样本的前瞻性纵向研究和随机对照研究，并统一角膜神经形态和感觉功能检查的评价方法。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Wolffsohn JS, Benítez-Del-Castillo JM, Loya-Garcia D, et al. TFOS DEWS Ⅲ: diagnostic methodology[J]. Am J Ophthalmol, 2025, 279: 387-450. DOI: 10.1016/j.ajo.2025.05.033.

[2] 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.

[3] Stapleton F, Argüeso P, Asbell P, et al. TFOS DEWS Ⅲ: digest[J]. Am J Ophthalmol, 2025, 279: 451-553. DOI: 10.1016/j.ajo.2025.05.040.

[4] 赵展琳, 傅瑶, 范先群. 干眼与神经调节异常相关研究进展[J]. 中华实验眼科杂志, 2020, 38(3): 233-237. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2020.03.014.
Zhao ZL, Fu Y, Fan XQ. Association between neurosensory abnormalities and dry eye[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2020, 38(3): 233-237. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2020.03.014.

[5] Sadhu S, Jalbert I, Palacios-Derflingher L, et al. Ocular surface epithelial immune cells and corneal nerves in dry eye disease-a systematic review and meta-analysis of in vivo confocal microscopy data [J]. Ocul Surf, 2025, 38: 80-96. DOI: 10.1016/j.jtos.2025.06.005.

[6] Ruiz-Lozano RE, Soifer M, Zemborain ZZ, et al. Deep-learning based analysis of *in-vivo* confocal microscopy images of the subbasal corneal nerve plexus' inferior whorl in patients with neuropathic corneal pain and dry eye disease[J]. Ocul Surf, 2024, 34: 241-246. DOI: 10.1016/j.jtos.2024.08.002.

[7] Vereertbrugghen A, Galletti JG. Corneal nerves and their role in dry eye pathophysiology[J]. Exp Eye Res, 2022, 222: 109191. DOI: 10.1016/j.exer.2022.109191.

[8] Puja G, Sonkodi B, Bardoni R. Mechanisms of peripheral and central pain sensitization: focus on ocular pain[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 764396. DOI: 10.3389/fphar.2021.764396.

[9] Dieckmann G, Goyal S, Hamrah P. Neuropathic corneal pain: approaches for management[J]. Ophthalmology, 2017, 124(11S): S34-S47. DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.08.004.

[10] Kheirkhah A, Dohlman TH, Amparo F, et al. Effects of corneal nerve density on the response to treatment in dry eye disease[J]. Ophthalmology, 2015, 122(4): 662-668. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.11.006.

[11] Rahman EZ, Lam PK, Chu CK, et al. Corneal sensitivity in tear dysfunction and its correlation with clinical parameters and blink rate [J]. Am J Ophthalmol, 2015, 160(5): 858-866. DOI: 10.1016/j.ajo.2015.08.005.

[12] Qazi Y, Hurwitz S, Khan S, et al. Validity and reliability of a novel Ocular Pain Assessment Survey (OPAS) in quantifying and monitoring corneal and ocular surface pain[J]. Ophthalmology, 2016, 123(7): 1458-1468. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.03.006.

[13] Kim J, Yoon HJ, You IC, et al. Clinical characteristics of dry eye with ocular neuropathic pain features: comparison according to the types of sensitization based on the Ocular Pain Assessment Survey[J]. BMC Ophthalmol, 2020, 20(1): 455. DOI: 10.1186/s12886-020-01733-1.

[14] Li S, Xu J, Yuan J, et al. Cenegermin for the treatment of moderate or severe neurotrophic keratopathy: results from a prospective, phase IV, open-label study in China[J]. Ophthalmol Ther, 2025, 14(12): 3021-3033. DOI: 10.1007/s40123-025-01253-5.

[15] Aggarwal S, Colon C, Kheirkhah A, et al. Efficacy of autologous serum tears for treatment of neuropathic corneal pain[J]. Ocul Surf, 2019, 17(3): 532-539. DOI: 10.1016/j.jtos.2019.01.009.

[16] Shimizu S, Sato S, Taniguchi H, et al. Observation of chronic graft-versus-host disease mouse model cornea with *in vivo* confocal microscopy[J]. Diagnostics (Basel), 2021, 11(8): 1515. DOI: 10.3390/diagnostics11081515.

[17] Sun YC, Hung KF, Li TY, et al. Transmembrane mucin 1 blocks fluorescein ingress to corneal epithelium[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2022, 63(2): 31. DOI: 10.1167/iovs.63.2.31.

[18] Levy O, Labbé A, Borderie V, et al. Increased corneal sub-basal nerve density in patients with Sjögren syndrome treated with topical cyclosporine A[J]. Clin Exp Ophthalmol, 2017, 45(5): 455-463. DOI: 10.1111/ceo.12898.

[19] Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Neurol, 2015, 14(2): 162-173. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70251-0.

[20] Galor A, Moein HR, Lee C, et al. Neuropathic pain and dry eye[J]. Ocul Surf, 2018, 16(1): 31-44. DOI: 10.1016/j.jtos.2017.10.001.

[21] Friedman NJ, Butron K, Robledo N, et al. A nonrandomized, open-label study to evaluate the effect of nasal stimulation on tear production in subjects with dry eye disease[J]. Clin Ophthalmol, 2016, 10: 795-804. DOI: 10.2147/OPTH.S101716.

[22] Lau OC, Samarawickrama C, Skalicky SE. P2Y2 receptor agonists for the treatment of dry eye disease: a review[J]. Clin Ophthalmol, 2014, 8: 327-334. DOI: 10.2147/OPTH.S39699.

[23] Gumus K, Schuetzle KL, Pflugfelder SC. Randomized controlled crossover trial comparing the impact of sham or intranasal tear neurostimulation on conjunctival goblet cell degranulation[J]. Am J Ophthalmol, 2017, 177: 159-168. DOI: 10.1016/j.ajo.2017.03.002.

[24] Dana R, Farid M, Gupta PK, et al. Expert consensus on the identification, diagnosis, and treatment of neurotrophic keratopathy[J]. BMC Ophthalmol, 2021, 21(1): 327. DOI: 10.1186/s12886-021-02092-1.

[25] Matsumoto Y, Ibrahim O. Application of *in vivo* confocal microscopy in dry eye disease[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2018, 59(14): DES41-DES47. DOI: 10.1167/iovs.17-23602.

[26] Soleimani M, Tabatabaei SA, Mahmoudzadeh R. Use of autologous serum tears for the treatment of ocular surface disease from patients with systemic autoimmune diseases[J]. Am J Ophthalmol, 2019, 199: 261-262. DOI: 10.1016/j.ajo.2018.09.041.

[27] Yoon HJ, Kim J, Yoon KC. Treatment response to gabapentin in neuropathic ocular pain associated with dry eye[J]. J Clin Med, 2020, 9(11): 3765. DOI: 10.3390/jcm9113765.

[28] Sivanesan E, Levitt RC, Sarantopoulos CD, et al. Noninvasive electrical stimulation for the treatment of chronic ocular pain and photophobia[J]. Neuromodulation, 2018, 21(8): 727-734. DOI: 10.1111/ner.12742.

[29] Lamb SE, Hansen Z, Lall R, et al. Group cognitive behavioural treatment for low-back pain in primary care: a randomised controlled trial and cost-effectiveness analysis[J]. Lancet, 2010, 375(9718): 916-923. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)62164-4.

[30] 李云婷, 曾庆延. 神经调控治疗干眼研究进展[J]. 中华眼科杂志, 2025, 61(8): 631-635. DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20240914-00396.
Li YT, Zeng QY. Research progress on neuromodulation therapy for dry eye[J]. Chin J Ophthalmol, 2025, 61(8): 631-635. DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20240914-00396.

（收稿日期：2026-07-05　修回日期：2026-09-20）

（本文编辑：张宇）

中華醫學會雜誌社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究