

神经损伤和神经生长因子与干眼发病机制的研究进展

张 丹¹ 赵 嫵² 魏邦基² 李 胜³ 张翠红¹ 吴凌翔¹ 马晓芃¹

【摘要】干眼(Dry eye, DE)发病机制尚不明确,神经损伤或功能异常是 DE 的致病机制之一。神经生长因子(Nerve growth factor, NGF)是调节神经活性的关键分子,与 DE 的炎症反应和神经损伤修复关系密切。针刺治疗 DE 临床疗效肯定,并具有调节神经功能及 NGF 表达的作用,但其具体作用机制尚待进一步研究。

【关键词】干眼;发病机制;神经损伤;神经生长因子;针刺

中图分类号:R777.3 文献标识码:A 文章编号:1002-4379(2015)05-0381-04

Research progress of role of neural damage and nerve growth factor in pathogenesis of dry eye ZHANG Dan, ZHAO Yan, WEI Bangji, et al. Shanghai Research Institute of Acupuncture and Meridian, Shanghai 200030, China

【Abstract】The pathogenesis of dry eye is still unclear. Neural damage or dysfunction is considered as one contributing factor to the occurrence of dry eye. As a key factor in regulating neural development, nerve growth factor is closely related to the inflammation and the recovery of neural damage in dry eye. Acupuncture has been found effective in treating dry eye and it can regulate neural function and the expression of nerve growth factor. This review is to provide a breakthrough point to explore the action mechanism of acupuncture in treating DE.

【Key words】dry eye; pathogenesis; neural damage; nerve growth factor; acupuncture

干眼又名角结膜干燥症(Keratoconjunctivitis sicca, KCS),是指由多种因素引起的泪液的质、量或动力学异常导致的泪膜不稳定,并伴有眼部不适症状,引起眼表损伤为特征的一类疾病总称。临床持续的眼部症状及病情反复发作严重影响了 DE 患者生活质量。因此,及时认知干眼及其发病机制,有效改善患者生活质量,延缓眼部病变是相当重要的。

1 干眼的流行病学及发病机制

干眼是干眼症(dry eye syndromes, DES)、干眼病(dry eye disease, DED)的总称。近年来,干眼发病率逐年升高。美国 DEWS(international Dry Eye Workshop)2007 年调查报告显示,全世界人群 DE 发病率范围在 5~35/100。2009 年流行病学调查显示,上海某地区 DE 发病率将近 30/100^[1,2]。研究报道,在视屏终端使用者、老年人、角膜接触镜长期佩戴者、眼部激光手术患者等特殊人群中 DE 发病率更高^[3-5]。同时,因受环境恶化、人口老龄化、电子产品使用过度化等复杂因素影响,DE 发病率呈现逐年升高趋势。临床 DE 患者多存在持续的眼部症状,如眼睛干涩、容易疲倦、眼痒、异物感、灼热感、分泌物黏稠、怕风、畏光、对外界刺激敏感等,症状的持续

性、病情的反复性及治疗的不稳定性严重影响了患者生活质量。有研究发现,与非 DE 患者相比,DE 并伴随抑郁患者高达 13.3~14.1/100^[6]。可见,及早认知 DE 并积极治疗是关键。

DE 是一个复杂疾病,其发病机制目前尚不明确。DE 可以是独立发生的疾病,也可以是某些系统疾病的并发症。DE 的致病因素很多,如环境因素、个人习惯、眼表外伤、眼部过敏、眼部慢性炎症等,其他一些系统性疾病在病情发展过程中也会并发相应干眼,如干燥综合征(sjogren's syndrome, SS)、类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)、糖尿病(diabetes mellitus, DM)等。任何因素引起眼表损伤与修复失调,都是干眼的重要致病因素。DE 发病机制可能主要包括以下几个方面:(1)结膜慢性炎症反应;(2)眼表感觉减退;(3)泪膜损伤(包括泪液量减少、稳定性变差);(4)上皮损伤(与复层鳞状上皮转化和结膜杯状细胞密度降低)^[7]。诸多复杂因素促使泪膜不稳定及眼表损伤,引发 DE。

2 角结膜神经与干眼

2.1 角结膜神经与泪液分泌

2007 年 DEWS 提出并强调了一个概念,即泪腺功能单位(lacrimal functional unit, LFU),主要由泪腺、眼表、眼睑以及连接其中的感觉和运动神经组成。LFU 功能正常是维持眼表平衡状态的基础。眼部神经调节泪液分泌与眼表稳定,是 LFU 的重要组成部分。支配角膜(cornea)及结膜(conjunctiva)的神经主要是三叉神经眼支的感觉神经纤维及其他交感、副交感神经纤维,与角膜保护、结膜杯状细胞分泌黏蛋白及泪腺反应性分泌泪液有关。角膜每平方毫米拥有将近 7 000 个神经末梢,神经末梢主要位于上皮翼状细胞中,具有调节眨

DOI: 10.13444/j.cnki.zgzyykz.2015.05.023

基金项目:1 上海市卫生局科研项目(20124Y001, 201440412)

2 上海市自然科学基金项目(13ZR1439500)

作者单位:1 上海市针灸经络研究所,上海 200030

2 上海中医药大学

3 上海中医药大学附属曙光医院

通讯作者:马晓芃, E-mail: pengpengma@163.com

眼,保护角膜作用。由角膜神经调控的角膜反射弧是影响泪腺分泌泪液的重要机制。结膜感觉神经纤维也来源于三叉神经第一分支眼支,其神经末梢位于结膜复层鳞状上皮细胞,含有 P 物质(P substance, SP)、降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP),副交感神经来源于面神经及翼腭神经节,交感神经来源于眼动脉交感神经丛及颈上神经结,其神经末梢位于结膜杯状细胞,富含血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)、神经肽(neuropeptide, NPY)、乙酰胆碱(acetylcholine, Ach)、去甲肾上腺素(norepinephrine, Norepi)。结膜神经则与上皮、杯状细胞分泌功能密切相关。

可见,角结膜神经对于维持眼表正常的生理和功能具有重要意义,其主要来源是眼周三叉神经,刺激三叉神经或许是调控角结膜神经传导及泪液分泌的有效途径。

2.2 角结膜神经损伤与干眼

眼部神经功能异常,造成泪液分泌质或量障碍,引起异常免疫反应,或是促成 DE 的重要因素。

角膜神经:角膜神经是维持眼表稳定,促进泪液分泌的有效基础。除此之外,角膜神经还能起到保护、营养作用,维持角膜上皮完整性、调节细胞增殖功能及损伤修复等^[8,9]。有报告称,激光原位角膜磨镶术(laser in situ keratomileusis, LASIK)手术后半年内干眼频发,是因为角膜板层刀会切断上皮神经束及浅表基质神经束,准分子激光消融会损伤基质神经,最终影响角膜反射弧,引起泪腺分泌减少,导致干眼^[10,11]。另有学者提出,DE 患者角膜知觉功能减退,导致泪腺对眼表刺激反应降低,引起反射性泪液减少,加重眼表损害,亦是促成 DE 发生发展的重要因素^[12]。DE 患者存在角膜上皮基底神经细胞排列紊乱、分支增多、弯曲度大、失去平行走行及病理性增生等特点,这些异常变化通常被发现与 DE 严重程度相关^[13,14]。Lee 等^[15]研究发现,DE 患者泪液渗透压异常升高,促使炎症相关上皮病理改变,导致角膜神经暴露于炎性及机械刺激因素,泪液中多种炎症细胞因子影响神经因子合成,调节神经功能,这一效应与 DE 患者眼表损伤与修复有关。角膜神经功能异常会进一步加重眼表损伤,造成 DE 相关炎症反应的持续^[16]。可见,角膜神经受损及其相应病理变化是 DE 的致病机制之一。

结膜神经:DE 发病被认为与泪腺功能单位损伤有关。结膜杯状细胞是眼表、LFU 的重要组成部分,具有分泌黏蛋白,稳定泪膜功能,保护眼表免于外源性刺激及润滑作用。研究证实,结膜杯状细胞在周围交感或副交感神经调节下分泌颗粒,并确认了结膜连接杯状细胞神经纤维的组织学定位^[17,18]。副交感神经递质 Ach 及 VIP 能刺激结膜杯状细胞分泌糖复合物,主要通过激活杯状细胞膜上连接分泌颗粒的 M2、M3 乙酰胆碱受体完成。副交感相关 VIP II 型受体主要位于杯状细胞基底外侧细胞膜上,交感相关 $\beta 1$ 和 $\beta 2$ 肾上腺素能受体表达则在杯状细胞及复层鳞状上皮^[19]。结膜神经功能正常是调节杯状细胞分泌,维持眼表功能的重要因素。结膜反复迁延暴露于外源性或内源性刺激因素中,促使组织重塑和纤维化,引起眼表功能缺失与神经损伤,最终伴发干眼^[20]。结膜神

经功能减退引起杯状细胞分泌颗粒减少,影响泪液黏蛋白比例,造成眼表稳定降低^[21]。因此,结膜神经功能失调亦是引起 DE 致病的机制之一。

角结膜神经损伤是造成干眼的重要病机。三叉神经眼支是支配角结膜神经的关键神经纤维,研究证实 γ 刀治疗三叉神经痛的患者临床亦容易并发干眼^[22]。故此,三叉神经功能正常是 LFU 行使正常功能的有效基础,调节三叉神经传导或是治疗干眼的有效途径。

3 神经生长因子与干眼

3.1 神经生长因子与神经损伤、修复

神经生长因子(nerve growth factor, NGF)是一类常见的神经调节因子,对维持神经元的生长、发育、繁殖及修复起着重要作用。NGF 主要通过与其受体特异性结合而发挥生物学功效,目前确认的 NGF 受体为高亲和力酪氨酸激酶 A (tyrosine kinase A, TrkA)、低亲和力 p75 神经生长因子受体(p75 neurotrophic factor receptor, p75 NTR)2 种。目前有关 p75 NTR 作用机制尚不明确。NGF 功能主要由其膜受体介导,延轴浆逆向转运,经轴突至细胞核,引起多种调节效应,影响神经活性。NGF 具有以下几种生物学效应:(1)促进神经元分化;(2)维持神经元的存活、生长、发育;(3)促进神经元的修复;(4)减慢神经元死亡时间,对神经系统通路进行重建;(5)抑制肿瘤细胞的恶性分裂;(6)促进创口的表皮细胞、真皮细胞的生长,使其修复愈合。NGF 及其受体相互作用,主要引发细胞内 3 条信号通路:(1)Ras/Raf/Erk 蛋白激酶通路,促进神经元分化与轴突生长;(2)磷脂酰肌醇-3 激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)/Akt 激酶通路,抑制凋亡蛋白;(3)磷脂酶 C (phospholipase C γ , PLC- γ)通路,介导过度敏感现象,共同促进神经细胞存活或凋亡^[23]。

NGF 广泛存在于神经组织及周围靶组织。NGF 在正常神经组织中处于不表达或低表达的状态,NGF 异常表达与中枢、外周神经损伤重要相关。李旭东等^[24]实验发现,神经损伤后远端 NGF 表达迅速增加,并长时间维持在较高水平,进一步诱导神经侧枝发芽,促使发芽轴突延伸,提供营养支持。Kim 等^[25]针对 2 型糖尿病患者的横断面研究,观察患者血清 NGF 水平,用神经功能学缺损评分、角膜神经纤维长度和神经分布密度判定糖尿病神经病变的发生及严重性,结果发现血清 NGF 水平和糖尿病神经病变的发生呈正相关,与神经病变的严重程度呈负相关,可以推断前者可能与神经受损 NGF 释放增加有关,后者可能与 NGF 合成异常有关。NGF 参与了外周组织损伤引起的炎症和免疫反应,在类风湿性关节炎、间质性膀胱炎、脊柱关节炎、癌痛、子宫内异位症、前列腺炎等各种急慢性疼痛过程中,NGF 表达水平均增加^[26,27]。NGF 直接或间接改变了小直径感觉神经元敏感性,主要通过激活 TrkA 和 p75 产生致敏作用,异常表达的 NGF 与高敏感性存在相关性^[28]。可见,NGF 异常表达与神经损伤密切相关。

NGF 能选择性营养小神经纤维感觉神经元和交感神经节神经元,维持神经的功能和形态,对神经损伤再修复有着

重要意义。NGF 具有神经元营养和促进轴突生长的双重效应,已较多运用于眼科疾病的治疗及相关研究,如青光眼、视网膜色素变性、角膜炎、前部缺血性视神经病变、糖尿病视网膜病变、视神经挫伤、角膜溃疡、干燥性角膜结膜炎、白内障术后愈合等,目前临床疗效肯定^[29-31]。

概而言之,NGF 异常表达是神经损伤的重要体现,调节或补充 NGF 是促进神经修复的重要因素。

3.2 神经生长因子与干眼

神经相关调节因子是神经损伤与修复的重要标志,是完成神经、体液、免疫系统之间交叉反应的关键分子。泪液中存在多种小分子神经调节肽,如 NGF、VIP、NPY、SP、CGRP 等,与 DE 发生及病情持续有着密切相关性。Lambiase 等^[21]研究指出,泪液中 NPY、CGRP 水平降低与干眼患者的泪腺损伤有关,NGF 表达量则与角膜上皮损伤程度相关,提示眼部局部神经调节因子或能成为干眼严重程度的标记物。眼表组织异常分泌多种神经调节因子,影响免疫细胞浸润与激活,调节泪液分泌及眼部不适^[32,33]。

NGF 表达异常与 DE 致病存在重要相关性。正常人的眼表上皮细胞合成并分泌活性 NGF,表达 NGF 受体(p75NTR 和 TrkA),参与维持正常眼表功能反应^[34]。NGF 对眼表具有多向调节作用,如调节免疫反应,调节感受,调节角结膜上皮细胞增殖,杯状细胞黏蛋白的分化与刺激^[21]。DE 患者泪液中 NGF 含量异常升高,在角膜愈合、眼表慢性炎症过程中,NGF 的合成与释放主要来源于局部结构细胞如角结膜成纤维细胞、角结膜上皮细胞、局部浸润免疫细胞等,表明 NGF 异常表达直接参与了干眼局部炎症反应^[35]。Sabrina 等^[36]研究指出,SS 患者眼部慢性炎症反应与 NGF- β /TrkA 异常表达有关,其损伤机制主要为影响 EGFR/MEK/ERK 信号转导系统激活。影响泪液中 NGF 表达能促进 DE 患者眼表修复、缓解临床症状^[37]。DE 是 LASIK 手术患者的最常见并发症,将近 50% 手术患者在术后 6 个月反映干眼症状,术后超过 6 个月以上约 18%~41% 患者持续经历干眼^[38]。刘畅等^[39]比较兔 LASIK 与准分子激光上皮下角膜磨镶术(laser Assisted subepithelial keratomileusis, LASEK)两种手术后角膜中 NGF 表达的差异,研究发现 LASEK 手术组 NGF 短期内呈现升高趋势,6 个月到达最高峰,相对 LASEK, LASIK 手术组 NGF 升高则在术后 1 个月,结果证实了两种手术后角膜神经损伤修复存在差异性,这与 NGF 表达不无关系。以上研究揭示,神经损伤是 DE 致病的重要机制,NGF 则一定程度上反映了 DE 相关损伤情况。

关于 NGF 影响眼表的作用机制目前尚无统一论。有文献提出,局部增加 NGF 含量一定程度能促进损伤神经修复、缓解干眼,然而,也有学者发现 NGF 是眼表持续炎症的重要因素,抑制 NGF 表达可改善干眼^[15]。但大多数研究结果支持第一种观点,即增加 NGF 治疗对眼部多种神经损伤性疾病有一定改善作用,表现为增加 NGF 能提高结膜杯状细胞密度,改善泪膜稳定性,一定程度上治疗 DE;增加 NGF 能增强眼表敏感性,抑制炎症反应,调节泪腺与杯状细胞分泌,影响泪膜

质量;增加 NGF 能一定程度降低 JNK 信号通路激活所致结膜上皮细胞凋亡,促进结膜修复等。因此,调节眼部 NGF 含量,可能是促进眼部神经组织修复,改善眼表功能,缓解 DE 病变的重要途径。

4 总结与展望

DE 发病机制尚不明确。神经损伤或功能异常是 DE 的致病机制之一。NGF 是调节神经活性的重要因子,参与了 DE 的炎症反应与神经损伤修复。大量临床研究证实,针刺治疗 DE 临床疗效肯定,能显著改善泪液分泌、泪膜稳定及促进眼表组织修复等作用,但其作用机制尚不明确^[40,41]。针刺对多种神经相关性疾病具有良好的临床疗效^[42,43]。针刺对 NGF 具有一定调节作用,是其促进神经修复与恢复功能的重要作用机制^[44]。针刺治疗 DE 的重要选穴为攒竹、丝竹空、太阳、四白,主要分布在眼周。针刺治疗 DE 的作用机制或与其刺激眼周三叉神经(支配眼表,与泪液分泌、眼表稳定有关),调节眼表 NGF、NGF 受体及其相关信号转导,改善神经功能,调节泪液分泌,促进眼表稳定有关。因此,从神经损伤、神经生长因子调节角度探索针刺治疗干眼的作用机制,是针刺治疗干眼机制研究的重要方向之一。

参考文献

- [1] Smith JA. The epidemiology of dry eye disease: report of the Epidemiology Subcommittee of the International Dry Eye Workshop[J]. *Ocul Surf*, 2007, 5(2): 93-107.
- [2] Tian YJ, Liu Y, Zou HD, et al. Epidemiologic study of dry eye in populations equal or over 20 years old in Jiangning District of Shanghai[J]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*, 2009, 45(6): 486-491.
- [3] Yenzi B, Beginoglu M, Bilgin LK. Lid-wiper epitheliopathy in contact lens users and patients with dry eye[J]. *Eye Contact Lens*, 2010, 36(3): 140-143.
- [4] Moldovan I, Stan C, Marc A. Dry eye syndrome and the PC screen[J]. *Oftalmologia*, 2013, 57(4): 61-66.
- [5] Turu L, Alexandrescu C, Stana D, et al. Dry eye disease after LASIK[J]. *J Med Life*, 2012, 5(1): 82-84.
- [6] Labbe A, Wang YX, Jie Y, et al. Dry eye disease, dry eye symptoms and depression: the Beijing Eye Study[J]. *Br J Ophthalmol*, 2013, 97(11): 1399-1403.
- [7] Mantelli F, Massaro-Giordano M, Macchi I, et al. The cellular mechanisms of Dry eye: from pathogenesis to treatment[J]. *J Cell Physiol*, 2013, 228(12): 2253-2256.
- [8] Lemp MA. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop[J]. *Ocul Surf*, 2007, 5(2): 75-92.
- [9] Oliveira-Soto L, Efron N. Morphology of corneal nerves using confocal microscopy[J]. *Cornea*, 2001, 20(4): 374-384.
- [10] Linna TU, Vesaluoma MH, Perez-Santonja JJ, et al. Effect of myopic LASIK on corneal sensitivity and morphology of subbasal nerves[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000, 41(2): 393-397.

- [11] Albiatz JM, Lenton LM, McLennan SG. Effect of Laser in situ keratomileusis for hypopia on tear film and ocular surface[J]. *J Refract Surg*, 2002, 18(2): 113-123.
- [12] De Paiva CS, Pflugfelder SC. Corneal epitheliopathy of dry eye induces hyperesthesia to mechanical air jet stimulation[J]. *Am J Ophthalmol*, 2004, 137(1): 109-115.
- [13] Benitez-Del-Castillo JM, Acosta MC, Wassfi MA, et al. Relation between corneal innervation with confocal microscopy and corneal sensitivity with noncontact esthesiometry in patients with dry eye[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48(1): 173-181.
- [14] Labbe AI, Liang Q, Wang Z, et al. Corneal nerve structure and function in patients with non-sjogren dry eye: clinical correlations[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(8): 5144-5150.
- [15] Lee HK, Ryu IH, Seo KY, et al. Topical 0.1% prednisolone lowers nerve growth factor expression in keratoconjunctivitis sicca patients [J]. *Ophthalmology*, 2006, 113(2): 198-205.
- [16] Dastjerdi MH, Dana R. Corneal nerve alterations in dry eye-associated ocular surface disease[J]. *Int Ophthalmol Clin*, 2009, 49(1): 11-20.
- [17] Dartt DA, McCarthy DM, Mercer HJ, et al. Localization of nerves adjacent to goblet cells in rat conjunctiva[J]. *Curr Eye Res*, 1995, 14(11): 993-1000.
- [18] Rios JD, Zoukhri D, Rawe IM, et al. Immunolocalization of muscarinic and VIP receptor subtypes and their role in stimulating goblet cell secretion[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1999, 40(6): 1102-1111.
- [19] Rios-Garcia JD, Rawe I, Dartt DA. Parasympathetic and sympathetic agonists stimulate glycoconjugate secretion from conjunctival goblet cells in vitro[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1998, 39(4): S535.
- [20] Solomon A, Puxeddu I, Levi-Schaffer F. Fibrosis in ocular allergic inflammation: recent concepts in the pathogenesis of ocular allergy [J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2003, 3(5): 389-393.
- [21] Lambiase A, Micera A, Sacchetti M, et al. Alterations of tear neuro-mediators in dry eye disease[J]. *Arch Ophthalmol*, 2011, 129(8): 981-986.
- [22] Matsuda SI, Serizawa T, Sato M, et al. Gamma knife radiosurgery for trigeminal neuralgia: the dry-eye complication [J]. *J Neurosurg*, 2002, 97(5 Suppl): 525-528.
- [23] Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception[J]. *Nature*, 2001, 4139(6852): 203-210.
- [24] 李旭东, 蒙喜永, 季正伦. 神经生长因子在周围神经侧枝发芽中的表达[J]. *中国美容医学*, 2005, 14(5): 539-540.
- [25] Kim HC, Cho YJ, Ahn CW, et al. Nerve growth factor and expression of its receptors in patients with diabetic neuropathy[J]. *Diabet Med*, 2009, 26(12): 1228-1234.
- [26] Xu P, Rosen KM, Hedstrom K, et al. Nerve injury induces glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) expression in Schwann cells through purinergic signaling and the PKC/PKD pathway [J]. *Glia*, 2013, 61(7): 1029-1040.
- [27] Watanabe T, Inoue M, Sasaki K, et al. Nerve growth factor level in the prostatic fluid of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome is correlated with symptom severity and response to treatment[J]. *BJU Int*, 2011, 108(2): 248-251.
- [28] Nicol GD, Vasko MR. Unraveling the story of NGF-mediated sensitization of nociceptive sensory neurons: on or off the Trks?[J]. *Mol Interv*, 2007, 7(1): 26-41.
- [29] Lambiase A, Mantelli F, Sacchetti M, et al. Clinical applications of NGF in ocular diseases[J]. *Arch Ital Biol*, 2011, 149(2): 283-292.
- [30] 黄辰晔, 杨柳. 神经生长因子治疗糖尿病视网膜病变初探[J]. *国际眼科杂志*, 2012, 12(9): 1654-1658.
- [31] Liu YR, Liu Q. Meta-analysis of mNGF therapy for peripheral nerve injury: a systematic review[J]. *Chin J Traumatol*, 2012, 15(2): 86-91.
- [32] Dartt DA, Kessler TL, Chung E-H, et al. Vasoactive intestinal peptide-stimulated glycoconjugate secretion from conjunctival goblet cells[J]. *Exp Eye Res*, 1996, 63(1): 27-34.
- [33] Kovacs I, Ludany A, Koszegi T, et al. Substance P released from sensory nerve endings influences tear secretion and goblet cell function in the rat[J]. *Neuropeptides*, 2005, 39(4): 395-402.
- [34] Micera A, Lambiase A, Aloe L, et al. Nerve growth factor involvement in the visual system: implications in allergic and neurodegenerative diseases[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2004, 15(6): 411-417.
- [35] Lee HK, Lee KS, Kim HC, et al. Nerve growth factor concentration and implications in photorefractive keratectomy vs laser in situ keratomileusis[J]. *Am J Ophthalmol*, 2005, 139(6): 965-967.
- [36] Lisi S, Sisto M, Ribatti D, et al. Chronic inflammation enhances NGF- β /TrkA system expression via EGFR/MEK/ERK pathway activation in Sjögren's syndrome[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2014, 92(5): 523-537.
- [37] Lambiase A, Mantelli F, Sacchetti M, et al. Clinical applications of NGF in ocular diseases[J]. *Arch Ital Biol*, 2011, 149(2): 283-292.
- [38] Patel SV, McLaren JW, Kittleson KM, et al. Subbasal nerve density and corneal sensitivity after laser in situ keratomileusis: femtosecond laser vs mechanical microkeratome[J]. *Arch Ophthalmol*, 2010, 128(11): 1413-1419.
- [39] 刘畅, 张一川, 叶静, 等. 准分子激光原位角膜磨镶术与准分子激光上皮下角膜磨镶术后角膜中神经生长因子的实验研究[J]. *临床眼科杂志*, 2010, 18(6): 557-560.
- [40] 苏晶, 刘新泉, 缪晚红, 等. 针灸治疗干眼的系统评价[J]. *中国中医眼科杂志*, 2014, 24(1): 40-46.
- [41] Kim TH, Kang JW, Kim KH, et al. Acupuncture for the treatment of dry eye: a multicenter randomised controlled trial with active comparison intervention (artificial tears)[J]. *PLoS One*, 2012, 7(5): e36638.
- [42] 薛金, 薛丽莉. 电针配合颈椎牵引治疗神经根型颈椎病的临床研究[J]. *实用中西医结合临床*, 2014, (2): 18-19.
- [43] 郭义, 石田寅夫, 李庆雯, 等. 不同频率电针对周围神经再生与修复影响的临床与实验研究[J]. *天津中医药大学学报*, 2006, 25(3): 177-181.
- [44] 侯文光, 南承喜, 冯琦钊, 等. 电针对兔脊髓损伤后 NGF 及下肢运动功能的影响[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2013, 21(1): 1-3.