

编者按

角膜与眼表疾病是眼科最常见、发病率最高的疾病群之一,涵盖干眼病、感染性角膜炎等一大类疾患。此类疾病既涉及广泛的基层人群,也困扰着大量慢性复发性患者,是影响视功能与生活质量的关键靶点。随着生活方式变化、空气污染与电子屏幕使用增加,干眼及眼表疾病的患病率持续攀升,临床需求日益旺盛。

为进一步规范角膜与眼表疾病的诊疗标准,促进临床实践与科研成果的双向转化,本期推出角膜与眼表疾病专题。专题邀请国内长期从事角膜病、眼表疾病与干眼研究的专家学者撰稿,围绕疾病病因、新药进展、角膜修复、手术策略与患者教育等核心内容展开研讨,为临床医师提供循证、实用、可落地的参考方案。本期内容面向常见眼病的规范化诊疗,兼顾疑难复杂病例的前沿思维,期望为眼科临床与学科建设提供高质量指导,推动角膜眼表疾病诊疗水平持续提升。

干眼相关性疼痛的临床研究进展

余欢^{1,2},洪佳旭^{1,2,3,4}

1. 复旦大学眼耳鼻喉医院眼科,脑功能与疾病国家重点实验室,教育部脑科学前沿中心,上海 200031;2. 国家卫健委近视及相关眼病重点实验室,上海 200031;3. 上海市罕见病基因编辑与细胞治疗重点实验室,上海合成免疫工程研究中心,上海 200032;4. 复旦大学附属儿童医院眼科,国家儿童医学中心,上海 201102

【摘要】 干眼症是一种常见的眼表疾病,部分患者以明显眼痛为主要表现,且症状与眼表体征不一致,严重影响生活质量。近年来研究表明,角膜感觉神经结构与功能异常在干眼相关性疼痛的发生中起重要作用。干眼相关性疼痛的发生机制涉及角膜神经损伤、外周敏化及中枢敏化等多个层面,并可与眼表炎症相互作用。临床上需在明确干眼诊断基础上,结合疼痛量表、感觉功能检测及影像学评估,对疼痛来源进行分型。治疗上应遵循分层与个体化原则,在眼表修复和抗炎治疗基础上,联合神经营养、系统镇痛及非药物干预措施。本文从定义、发病机制、诊断分型及治疗策略等方面综述干眼相关性疼痛的研究进展,以期临床识别和规范化治疗提供参考。

【关键词】 干眼相关性疼痛;神经感觉异常;神经病理性疼痛;诊断分型;综合治疗

【中图分类号】 R777.34

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2026)02-0001-06

Clinical research progress on dry eye disease related pain YU Huan, HONG Jia-xu 1. Department of Ophthalmology, Eye & ENT Hospital, State Key Laboratory of Brain Function and Disorders, MOE Frontiers Center for Brain Science, Fudan University, Shanghai 200031, China; 2. NHC Key Laboratory of Myopia and Related Eye Diseases, Shanghai 200031, China; 3. Shanghai Key Laboratory of Gene Editing and Cell Therapy for Rare Diseases, Shanghai Engineering Research Center of Synthetic Immunology, Shanghai 200032, China; 4. Department of Ophthalmology, Affiliated Children's Hospital, Fudan University, National Pediatric Medical Center of China, Shanghai 201102, China

【Corresponding author】 HONG Jia-xu

【Abstract】 Dry eye disease (DED) is a common ocular surface disorder. Some patients present with prominent eye pain as a primary symptom. The symptoms are inconsistent with the ocular surface signs. It seriously affects the quality of life. In recent

【基金项目】 国家杰出青年科学基金(编号:82425015);国家自然科学基金资助项目(编号:82171102);国家重点研发计划(编号:2023YFA0915000);上海市教委“曙光计划”(编号:24SG11);上海市科技创新行动计划细胞与基因治疗专项(编号:24J22800500)

【通讯作者简介】 洪佳旭,男,博士,主任医师,研究员,博士生导师。国家杰出青年科学基金项目获得者,万人计划青年拔尖人才,上海市教委曙光学者,海峡两岸医药卫生交流协会眼科学专业委员会第二届眼表与泪液疾病学组委员,中国康复医学会视觉康复专业委员会干眼康复学组副组长,中国医药教育协会智能眼科学组副组长,上海市医师志愿者联盟眼科分会副主任委员。主要研究方向:干眼疾病机制与新型治疗策略,角膜病基因治疗及蛋白递送策略,角膜炎与病毒性角膜病生物疗法开发,医工交叉与生物材料在眼科中的应用。

years, studies have demonstrated that structural and functional abnormalities of corneal sensory nerves play an important role in the occurrence of dry eye related pain. The mechanism of dry eye related pain involves multiple aspects such as corneal nerve damage, peripheral sensitization and central sensitization. These may interact with ocular surface inflammation. In clinical practice, it is necessary to classify the sources of pain based on a clear diagnosis of DED combined with pain scales, sensory function testing and imaging evaluation. Therapeutic strategies should follow stratified and individualized principles. On the basis of ocular surface repair and anti-inflammatory treatment, neurotrophic therapy, systemic analgesia and non-pharmacological interventions should be combined. This article reviews the research progress on dry eye related pain from the aspects of definition, pathogenesis, diagnostic classification and treatment strategies. The purpose is to provide reference for clinical identification and standardized treatment.

【Key words】 Dry eye related pain; Sensory nerve dysfunction; Neuropathic pain; Diagnostic classification; Comprehensive treatment

干眼症是全球常见的眼表疾病,其患病率随年龄增长和环境因素(如长期使用电子屏幕)而增加。据中国专家共识报道,我国干眼患病率为 21%~52%^[1]。干眼主要表现为眼部不适、视疲劳等症状,还可出现灼热、异物感、畏光甚至疼痛^[2]。临床实践中常见症状与体征不一致的现象,即部分患者眼表损害轻微却主诉明显灼痛或刺痛,而部分点状角膜炎明显者反而缺乏相应不适。该“症征分离”的现象被认为与角膜感觉神经功能异常密切相关^[3]。国际泪膜与眼表学会(TFOS)在最新发布的《TFOS DEWS III 干眼管理与治疗报告》中,将神经感觉异常和神经源性炎症明确纳入干眼的病理生理模型,并指出代谢、激素、物理及神经等多种应激因素在疾病发生发展中的作用日益凸显^[4]。相关研究表明,神经感觉异常可能导致角膜和结膜感觉神经的结构和功能改变,从而引发疼痛信号异常放大和持续化^[5]。干眼若未能有效控制,持续的神经异常刺激可能进一步发展为慢性神经病理性疼痛,甚至诱发神经营养性角膜病变及不可逆的视功能损害^[6,7]。因此,系统认识干眼相关性疼痛的发生机制及其临床特征,对于优化干眼的诊断分型与治疗策略、提高临床疗效具有重要意义。

1 干眼相关性疼痛的定义

干眼相关性疼痛是指发生于干眼患者中的神经性眼痛,其本质属于神经病理性疼痛,多由角膜或眼表感觉神经损伤或功能异常所致^[8,9]。角膜神经痛(neuropathic corneal pain, NCP)被定义为在缺乏明显外界刺激或眼表损伤的情况下,由角膜神经异常传导引起的疼痛状态^[10],临床可表现为持续性或阵发性烧灼样、刺痛、针刺样或电击样疼痛^[11]。其显著特征为症状与体征不匹配,即疼痛程度明显重于眼表客观损害^[12]。与以泪膜不稳定和炎症为主的传统干眼不同,这种“痛而无染”的现象主要反映神经感觉异常,常对常规润滑或抗炎治疗反应不佳,提示需采取针对神经病理机制的诊疗策略。

2 干眼相关性疼痛的机制

2.1 外周型机制:角膜神经损伤与外周敏化

角膜是人体感觉神经分布最为密集的组织之一,其感觉纤维主要来源于三叉神经眼支,负责感知机械、化学及温度刺激^[13]。角膜感觉神经末梢表达多种伤害感受器,并通过瞬时受体电位(transient receptor potential,

TRP)通道家族(如 TRPV1、TRPM8、TRPA1 等)将外界刺激转化为神经信号^[14]。除介导痛觉外,角膜神经还参与泪液分泌反射、瞬目反射及神经营养因子释放,对维持眼表稳态具有重要作用^[15,16]。

在干眼状态下,泪膜不稳定、泪液高渗透压及持续性眼表炎症可对角膜神经产生长期刺激和损伤^[17]。炎症介质可增强神经末梢兴奋性,而泪膜稳态破坏及上皮微损伤可导致神经营养支持不足,影响神经修复与再生^[18]。长期作用下,角膜神经可出现神经纤维密度降低、走行紊乱及异常再生,并伴随感觉功能异常。上述改变使伤害感受器兴奋阈值降低,即轻微机械刺激或泪膜破裂亦可诱发明显疼痛反应,形成外周敏化状态^[19]。此阶段疼痛主要来源于角膜感觉神经末梢异常放电,构成干眼相关性疼痛的外周基础。

2.2 中枢型机制:中枢敏化与疼痛调控异常

持续的外周异常痛觉输入可诱导中枢神经系统发生可塑性改变,形成中枢敏化。其特征为疼痛信号在脑干及大脑皮层加工过程中被异常放大,使原本无害或轻度刺激被感知为疼痛,即出现痛觉过敏及异常性疼痛。研究表明,长期角膜神经损伤可影响三叉神经脊束核及丘脑-皮层通路的功能状态,导致疼痛调控网络兴奋性增强及抑制性调控减弱^[20]。同时,中枢神经系统内神经递质及胶质细胞的异常激活亦参与疼痛信号的放大过程。该机制可解释部分患者在眼表损伤改善后仍持续存在疼痛症状的临床现象^[21]。当疼痛逐渐脱离外周刺激而独立存在时,其本质已由单纯伤害性感受性疼痛转变为以神经功能异常为主的神经病理性疼痛状态。

2.3 混合型机制:外周-中枢耦联与疼痛持续化

外周型机制与中枢型机制并非相互独立,而是相互影响、相互强化。角膜神经末梢的持续异常放电为中枢敏化提供持续刺激来源,而中枢痛觉放大的结果又可反向增强对外周刺激的感知强度,从而形成恶性循环^[22]。在该过程中,炎症反应与神经营养因子失衡共同参与调控:炎症介质可增强外周神经兴奋性并促进中枢神经元敏化,而神经营养因子异常则影响神经修复过程,使神经功能长期处于异常状态^[23]。外周与中枢双重机制的协同作用,导致疼痛信号异常放大并持续存在。

3 干眼相关性疼痛的诊断和分型

干眼相关性疼痛的诊断应在明确干眼病基础

上,重点判断疼痛是否具有神经病理性特征,其核心在于区分疼痛是否主要来源于角膜及眼表感觉神经功能异常,而非单纯由泪膜不稳定或炎症反应所致。

临床评估首先进行常规干眼检查(泪膜破裂时间、泪液分泌试验及角膜荧光素染色等),并结合疼痛量表进行系统评估。眼部疼痛量表(ocular pain assessment survey, OPAS)可用于量化疼痛强度及其对生活质量的影[24];神经病理性疼痛筛查问卷(如 DN4、painDETECT)有助于识别烧灼痛、刺痛、感觉异常及痛觉过敏等特征[25]。

局部麻醉试验在鉴别疼痛来源中具有重要价值。表面滴用局麻药后疼痛明显缓解,提示以外周感觉神经末梢异常兴奋为主;若缓解不明显或无缓解,则提示可能存在中枢敏化机制参与。角膜感觉功能检测(如定量感觉测试)可评估机械或温度刺激阈值变化,有助于识别外周敏化或中枢敏化状态[26]。活体共聚焦显微镜可直接观察角膜神经纤维密度、分支及走行情况,可为神经病理性疼痛提供客观形态学依据[27]。近年来,功能磁共振成像等影像学方法亦用于探索疼痛相关脑区的功能改变,为中枢机制研究提供支持[28]。分子水平上,泪液中炎症因子及神经营养因子变化被认为可能成为潜在生物标志物,用于反映外周神经敏化或神经修复状态[29]。

根据疼痛发生机制及临床特征,干眼相关性疼痛可分为以下类型:①伤害感受性疼痛型:主要由泪膜不稳定、角膜上皮损伤及眼表炎症引起,疼痛程度与角膜染色及炎症体征基本一致,多表现为异物感、酸胀或灼痛,对抗炎及润滑治疗反应较好[30]。②神经病理性疼痛型:由角膜感觉神经损伤或功能异常所致,临床表现为持续性或阵发性烧灼样、针刺样或电击样疼痛,症状常明显重于体征,对常规抗炎及润滑治疗反应不佳,局麻药缓解不完全,常伴痛觉过敏或感觉异常[12]。③混合型疼痛:同时存在眼表炎症损伤与神经功能异常,是临床最常见类型,既有客观体征,又伴随明显的神经性疼痛表现,治疗需兼顾眼表修复与神经调控[31]。

4 干眼相关性疼痛的治疗

4.1 治疗原则 干眼相关性疼痛的发生涉及角膜外周神经敏化及中枢神经系统可塑性改变,单纯针对泪膜稳定性或眼表炎症的常规干眼治疗往往难以取得理想疗效。其治疗应遵循个体化和分层管理原则,在明确疼痛来源的基础上,综合采用局部

及全身治疗手段。对于伴发全身慢性疼痛综合征、焦虑或抑郁状态的患者,应采取多学科协作模式,联合眼科、疼痛科及精神心理科共同干预。

4.2 药物治疗

4.2.1 局部润滑 人工泪液可通过改善泪膜稳定性、降低泪液渗透压及减少角膜暴露,从而减轻对角膜伤害感受器的刺激,是干眼相关性疼痛的基础治疗措施[11]。临床观察显示,规律使用人工泪液能够显著改善角膜上皮损伤,同时在一定程度上缓解患者的烧灼感、异物感及刺痛等干眼相关疼痛症状[32]。

4.2.2 抗炎治疗 多项研究提示,角膜神经损伤及其异常再生常与持续性炎症反应密切相关[33, 34]。短期局部糖皮质激素可迅速抑制眼表炎症,减轻疼痛症状,但应注意疗程控制及监测眼压。多中心研究表明钙调神经磷酸酶抑制剂如环孢素 A 滴眼液及他克莫司滴眼液,可通过抑制 T 淋巴细胞活化,改善慢性炎症状态,从而间接减轻神经敏化[35]。

4.2.3 神经营养及修复治疗 自体血清滴眼液或富血小板血浆(PRP)富含神经生长因子(NGF)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)及多种细胞因子,可促进角膜神经再生及上皮修复,Aggarwal 等的回顾性研究和 Jongkhajornpong 等的小型队列研究均表明,这类干预在难治性干眼及角膜神经性疼痛中具有可观疗效[36, 37]。此外,重组神经生长因子滴眼液在角膜神经损伤后的修复中也显示出一定作用[38]。

4.2.4 其他局部药物 瞬时受体电位 M 型 8(transient receptor potential melastatin 8, TRPM8)通道是角膜冷觉感受的重要分子基础,在干眼状态下,其表达及功能调控可能发生异常[39]。近年来研究表明,针对 TRPM8 通道的拮抗剂或功能调节剂可通过降低外周感觉神经兴奋性,减弱异常感觉输入,被认为是干眼相关性疼痛潜在的分子治疗靶点[40]。此外,局部维生素 B12 可改善神经代谢、抑制氧化应激并促进角膜神经功能恢复,在动物实验及临床研究中均显示出镇痛及修复潜力[41, 42]。

4.2.5 全身药物治疗 对于疼痛程度较重、局部治疗效果不佳或合并全身慢性疼痛综合征的患者,可考虑系统用药。研究表明,抗惊厥类药物如加巴喷丁和普瑞巴林可通过抑制电压依赖性钙通道、降低神经元异常放电,对神经病理性疼痛具有明确疗效[43];多项临床实验提示三环类抗抑郁药(如阿米替林、去甲替林)及选择性 5-羟色胺再

摄取抑制剂 (SSRIs) 可调节中枢疼痛通路, 改善伴焦虑或抑郁的疼痛患者体^[44, 45]。非甾体抗炎药对典型神经病理性疼痛疗效有限, 而阿片类药物需谨慎使用以防依赖。部分研究指出, 肉毒毒素 A 注射可通过抑制三叉神经末梢神经肽释放而减弱疼痛信号传导, 对合并偏头痛或光敏感者可能具有一定疗效^[46]。

4.3 非药物治疗

4.3.1 眼表保护与物理治疗 Chaudhary 等的研究指出湿房镜、治疗性角膜接触镜及巩膜镜可通过建立稳定湿润的眼表微环境, 减少角膜神经末梢的机械及蒸发刺激^[47]。此外, 已有临床实验成功将人工替代眼表生态系统装置用于屈光手术后或难治性角膜神经性疼痛患者^[48]。同时, 专家共识指出, 对于伴睑缘及睑板腺功能异常的患者, 联合热敷、睑缘清洁、睑板腺按摩及矢量热脉动或强脉冲光治疗可进一步缓解疼痛^[49]。

4.3.2 羊膜及生物材料治疗 研究表明, 冻干羊膜或新鲜羊膜提取物富含抗炎因子、神经营养因子及抑制纤维化的活性成分, 可在角膜表面形成保护屏障, 降低炎症介质及外界刺激对神经末梢的作用。此外, 羊膜来源的神经营养因子有助于促进角膜神经再生及功能恢复, 改善异常神经兴奋状态^[50]。多项临床研究显示羊膜相关制剂在减轻眼表炎症的同时, 可显著缓解患者烧灼感、刺痛感等神经性疼痛症状, 提示其在角膜神经性疼痛的综合治疗中具有潜在应用价值^[51, 52]。

4.3.3 神经调控与物理镇痛 Cosentino 等报道高频重复经颅磁刺激作用于初级运动皮层能够调节皮层-丘脑-边缘系统构成的疼痛网络, 降低皮层兴奋性异常及疼痛信号的中枢放大效应, 从而改善慢性顽固性疼痛患者的临床症状^[53]。DeJesus 等的研究显示经皮神经电刺激通过刺激外周神经末梢并影响脊髓及中枢疼痛调控通路, 可增强内源性阿片肽介导的镇痛效应, 抑制中枢敏化过程^[54]。两者均体现出通过神经调控手段干预中枢疼痛通路的治疗潜力。

4.3.4 心理及行为干预 干眼相关性疼痛常伴随焦虑、抑郁及灾难化认知^[55], Lackner 团队的研究指出认知行为治疗及心理支持治疗可通过识别并调整患者对疼痛的负性认知模式、增强应对策略及情绪调节能力, 从而有效缓解主观疼痛体验, 提高治疗依从性及生活质量^[56]。

4.4 综合治疗模式 干眼相关性疼痛的发生涉及眼表损伤、外周神经病变及中枢神经敏化等多层机

制。单一治疗措施难以全面控制症状。已有研究建议, 结合眼表修复、抗炎、神经营养及系统镇痛, 同时辅以物理及心理干预, 可构建多学科协作的综合管理模式, 为临床干眼相关性疼痛提供更为系统的治疗思路^[4, 57]。

5 结语

干眼相关性疼痛是一种涉及眼表病变和神经痛觉异常的复杂状态。研究表明, 神经病理机制在干眼疼痛中占重要地位, 表现为角膜神经结构功能改变以及外周和中枢敏化。临床上应重视眼痛与体征不一致的患者, 对其进行合并神经病理性疼痛的鉴别诊断。诊断时结合病史、症状、常规干眼检查及必要的神经功能评估, 以实现对患者表型的明确分类。治疗策略应针对干眼和神经病理痛两个方面: 既要控制眼表炎症和泪膜稳态失衡, 又要针对神经痛施以镇痛和神经营养的治疗。随着对眼痛神经生物学认识的深入, 未来有望开发出更精准个性化的治疗方案, 改善患者预后和生活质量。

【参考文献】

- [1] 中华医学会眼科学分会角膜病学组, 中国医师协会眼科医师分会角膜病学组. 中国干眼临床诊疗专家共识 (2024 年) [J]. 中华眼科杂志, 2024, 60(12): 968-976.
- [2] Wolffsohn JS, Benítez-Del-Castillo JM, Loya-Garcia D, et al. TFOS DEWS III: diagnostic methodology [J]. *Am J Ophthalmol*, 2025, 279: 387-450.
- [3] Vehof J, Sillevs Smitt-Kamminga N, Nibourg SA, et al. Predictors of discordance between symptoms and signs in dry eye disease [J]. *Ophthalmology*, 2017, 124(3): 280-286.
- [4] Jones L, Craig JP, Markoulli M, et al. TFOS DEWS III: management and therapy [J]. *Am J Ophthalmol*, 2025, 279: 289-386.
- [5] Stapleton F, Argüeso P, Asbell P, et al. TFOS DEWS III: digest [J]. *Am J Ophthalmol*, 2025, 279: 451-553.
- [6] Britten-Jones AC, Wang MTM, Samuels I, et al. Epidemiology and risk factors of dry eye disease: considerations for clinical management [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2024, 60(9): 1458.
- [7] Dash N, Choudhury D. Dry eye disease: an update on changing perspectives on causes [J]. *Diagnosis, and Management, Cureus*, 2024, 16(5): e59985.
- [8] Aragona P, Barabino S, Di Zazzo A, et al. Dry eye disease: from causes to patient care and clinical collaboration—a narrative review [J]. *Ophthalmol Ther*, 2025, 14(7): 1411-1428.
- [9] Watson SL, Le DT. Corneal neuropathic pain: a review to inform clinical practice [J]. *Eye (Lond)*, 2024, 38(12): 2350-2358.
- [10] 李植源, 邝国平. 角膜神经性疼痛研究新进展 [J]. *眼科学报*, 2021, 36(5): 356-363.
- [11] 晋凯风, 晋秀明. 干眼相关角膜神经痛 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2023, 41(3): 292-296.
- [12] McNally TW, Figueiredo FC. Corneal neuropathic pain: a patient and physician perspective [J]. *Ophthalmol Ther*, 2024, 13(4): 1041-1050.

- [13] Meneux L, Pernot S, Feret N, et al. Injury-specific pathways shape corneal nerve regeneration dynamics[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1):25755.
- [14] Yang S, Wu Y, Wang C, et al. Ocular surface ion-channels are closely related to dry eye; key research focus on innovative drugs for dry eye[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9:830853.
- [15] Font CS, Cortina MS. Neurotrophic keratopathy: update in diagnosis and management[J]. *Indian J Ophthalmol*, 2025, 73(4):483-495.
- [16] Huang D, Li Z. Multidimensional immunotherapy for dry eye disease; current status and future directions[J]. *Front Ophthalmol (Lausanne)*, 2024, 4:1449283.
- [17] Bae S, Seung H, Oh HJ. Points to consider when developing drugs for dry eye syndrome[J]. *Osong Public Health Res Perspect*, 2023, 14(2):70-75.
- [18] Rolando M, Barabino S, Giannaccare G, et al. Dealing with the persistent pathogenic issues of dry eye disease: the importance of external and internal stimuli and tissue responses[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(6):2205.
- [19] Galor A. My eyes feel dry. Is it all in my head[J]. *Indian J Ophthalmol*, 2024, 72(6):769-771.
- [20] Puja G, Sonkodi B, Bardoni R. Mechanisms of peripheral and central pain sensitization; focus on ocular pain[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:764396.
- [21] Chin JY, Tong L, Liu C, et al. Quality of life and symptomatology in neuropathic corneal pain in comparison with dry eye syndrome[J]. *Cornea*, 2024, 44(7):825-831.
- [22] Chu L, Wang C, Zhou H. Inflammation mechanism and anti-inflammatory therapy of dry eye[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2024, 11:1307682.
- [23] Asiedu K. Role of ocular surface neurobiology in neuronal-mediated inflammation in dry eye disease[J]. *Neuropeptides*, 2022, 95:102266.
- [24] 高云倩. 眼部疼痛评估问卷(OPAS)的汉化及其在干眼患者中的应用[D]. 南昌:南昌大学, 2025.
- [25] Farhangi M, Feuer W, Galor A, et al. Modification of the neuropathic pain symptom inventory for use in eye pain (NPSI-Eye)[J]. *Pain*, 2019, 160(7):1541-1550.
- [26] Talens-Estrelles C, Golebiowski B, Ehrmann K, et al. Corneal hypersensitivity to cold stimuli in symptomatic computer users[J]. *Optom Vis Sci*, 2024, 101(9):571-578.
- [27] Shetty R, Dua HS, Tong L, et al. Role of in vivo confocal microscopy in dry eye disease and eye pain[J]. *Indian J Ophthalmol*, 2023, 71(4):1099-1104.
- [28] Tazi S, Boulanour AK, Cassagne M, et al. Abnormal brain function in photophobic patients with dry eye disease: An fMRI study[J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2023, 179(6):599-606.
- [29] Kumar NR, Praveen M, Narasimhan R, et al. Tear biomarkers in dry eye disease: Progress in the last decade[J]. *Indian J Ophthalmol*, 2023, 71(4):1190-1202.
- [30] Jones L, Downie LE, Korb D, et al. TFOS DEWS II management and therapy report[J]. *Ocul Surf*, 2017, 15(3):575-628.
- [31] 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.
- [32] Semp DA, Beeson D, Sheppard AL, et al. Artificial tears: a systematic review[J]. *Clin Optom (Auckl)*, 2023, 15:9-27.
- [33] Pham TL, Bazan HEP. Docosanoid signaling modulates corneal nerve regeneration: effect on tear secretion, wound healing, and neuropathic pain[J]. *J Lipid Res*, 2021, 62:100033.
- [34] Guerrero-Moreno A, Baudouin C, Melik Parsadaniantz S, et al. Morphological and functional changes of corneal nerves and their contribution to peripheral and central sensory abnormalities[J]. *Front Cell Neurosci*, 2020, 14:610342.
- [35] Peng W, Jiang X, Zhu L, et al. Cyclosporine A (0.05%) ophthalmic gel in the treatment of dry eye disease; a multicenter, randomized, double-masked, phase III, COSMO trial[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2022, 16:3183-3194.
- [36] Jongkhajornpong P, Lekhanont K, Rattanasiri S, et al. comparison of corneal epitheliotropic factors of undiluted autologous platelet-rich plasma and autologous serum eye drops for dry eye disease[J]. *Ophthalmol Ther*, 2025, 14(2):363-377.
- [37] 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.
- [38] Niruthisard D, Fung SSM. Recombinant human nerve growth factor for pediatric neurotrophic keratopathy[J]. *Eye Contact Lens*, 2022, 48(7):303-305.
- [39] Gallar J, Pflugfelder S, Galor A, et al. Corneal sensory nerve regulation of tear production through stimulation of transient receptor potential melastatin 8 (TRPM8) channel: A potential new approach for treating dry eye disease[J]. *Ocul Surf*, 2025, 38:142-154.
- [40] Fakhri D, Baudouin C, Réaux-Le Goazigo A, et al. TRPM8: a therapeutic target for neuroinflammatory symptoms induced by severe dry eye disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(22):8756.
- [41] Bucolo C, Mauerer G, Giunta S, et al. Corneal wound healing and nerve regeneration by novel ophthalmic formulations based on cross-linked sodium hyaluronate, taurine, vitamin B6, and vitamin B12[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14:1109291.
- [42] Fogagnolo P, Melardi E, Tranchina L, et al. Topical citicoline and vitamin B12 versus placebo in the treatment of diabetes-related corneal nerve damage: a randomized double-blind controlled trial[J]. *BMC Ophthalmol*, 2020, 20(1):315.
- [43] Shen X, Chen X, He Y, et al. Efficacy and safety of pregabalin in eye pain: A systematic review[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(6):e32875.
- [44] Masuoka T, Gallar J, Belmonte C. Inhibitory effect of amitriptyline on the impulse activity of cold thermoreceptor terminals of intact and efferent-deficient guinea pig corneas[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2018, 34(1-2):195-203.
- [45] Sun Y, Lei F, Zou K, et al. Rapid improvements and subsequent effects in major depressive disorder patients with somatic pain using rTMS combined with sertraline[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1):17973.
- [46] Bagues A, Hu J, Alsharif I, et al. Neurobiological mechanisms of botulinum neurotoxin-induced analgesia for neuropathic pain[J]. *Pharmacol Ther*, 2024, 259:108668.
- [47] Chaudhary S, Ghimire D, Basu S, et al. Contact lenses in dry eye disease and associated ocular surface disorders[J]. *Indian J Ophthalmol*, 2023, 71(4):1142-1153.
- [48] Asghari B, Carrasquillo KG, Kwok A, et al. Use of PROSE for long-term ocular surface support in patients with a permanent keratoprosthesis[J]. *Am J Ophthalmol Case Rep*, 2023, 32:101919.