

鼠神经生长因子点眼对神经营养性角膜炎的疗效评估

徐少平^{1,2,3}, 李远婷², 刘瑜², 毛柯力², 余曼²

1. 成都中医药大学, 四川 成都 610075, 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)眼科, 四川 成都 610072, 3. 成都市武侯区人民医院眼科, 四川 成都 610041

【摘要】目的 评估鼠神经生长因子局部点眼治疗神经营养性角膜炎的有效性和安全性。**方法** 该研究为单臂前瞻性临床研究, 收集 2025 年 4~9 月四川省人民医院眼科门诊收治的 18 例 NK 患者。使用浓度为 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的鼠神经生长因子局部点眼。评估角膜缺损直径、角膜知觉及角膜神经纤维变化。**结果** 治疗前患者角膜缺损最大直径中位数为 3.70 (2.65, 7.05) mm, 患者治疗后角膜缺损直径明显减小 ($P < 0.001$), 第 4 周及第 8 周角膜愈合率分别为 66.7% 及 87.50%。治疗 4 周后总神经密度、主神经密度、分支神经密度、总神经数量均较基线显著增加。角膜知觉在基线时中位数为 5.00 (1.85, 9.13) mbar, 第 8 周提升至 1.60 (0.80, 2.40) mbar ($P < 0.001$)。**结论** 局部应用鼠神经生长因子点眼可有效促进 NK 患者角膜缺损修复, 并能提高角膜知觉和促进角膜神经的再生。

【关键词】 神经营养性角膜炎; 鼠神经生长因子; 角膜神经; 角膜知觉

【中图分类号】 R777.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-6170(2026)02-0044-05

Evaluation of the therapeutic effect of mouse nerve growth factor eye drops in the treatment of neurotrophic keratitis XU Shao-ping^{1,2,3}, LI Yuan-ting², LIU Yu², MAO Ke-li², YU Man² 1. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China; 2. Department of Ophthalmology, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital (Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology of China), Chengdu 610072, China; 3. Department of Ophthalmology, Wuhou District People's Hospital, Chengdu 610041, China

【Corresponding author】 YU Man

【Abstract】Objective To evaluate the efficacy and safety of topical murine nerve growth factor (mNGF) eye drops in the treatment of neurotrophic keratitis (NK). **Methods** Eighteen patients with NK were collected from the ophthalmology outpatients in Sichuan Provincial People's Hospital between April and September 2025. All patients received topical mNGF eye drops at a concentration of 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Corneal epithelial defect diameter, corneal sensation and changes in corneal nerve fibers were assessed. **Results** Before treatment, the median maximum diameter of corneal epithelial defects was 3.70 (2.65, 7.05) mm. After treatment, the defect diameter was significantly reduced ($P < 0.001$). The corneal healing rates in the 4th and 8th weeks were 66.7% and 87.50%, respectively. After 4 weeks of treatment, total nerve density, main nerve density, branch nerve density and total nerve number were all significantly increased compared with baseline. The median corneal sensation was 5.00 (1.85, 9.13) mbar at baseline and improved to 1.60 (0.80, 2.40) mbar in the 8th weeks after treatment ($P < 0.001$). **Conclusions** Topical application of mNGF eye drops effectively promotes the corneal epithelial defect healing in patients with NK. It also improves the corneal sensation, and facilitates the regeneration of corneal nerves.

【Key words】 Neurotrophic keratitis; Murine nerve growth factor; Corneal nerves; Corneal sensation

神经营养性角膜炎 (neurotrophic keratopathy, NK) 是一种退行性角膜疾病, 由三叉神经功能严重受损引起^[1,2]。全球患病率估计低于 1/10000 ~ 5/10000, 而欧洲的流行病学数据显示患病率为 1/2380^[1]。三叉神经眼支是供应角膜神经支配的主要神经, 为维持眼表健康、角膜结构和功能完整性提供关键的营养因子和营养^[3-5]。从三叉神经节

到角膜神经末梢的任何区域的损伤都可能引起角膜知觉的减退或丧失, 导致 NK^[5]。神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 是一种神经营养因子, 可刺激角膜损伤后的神经支配和愈合, 诱导上皮细胞增殖和分化, 维持角膜上皮干细胞的活性, 并促进泪液分泌^[6]。NGF 含有三个亚基: α 、 β 、 γ ; 其主要活性单位是 β -NGF。人类 β -NGF 基因序列与小鼠高度同源^[7]。在 1998 年和 2000 年, Lambiase^[8] 和 Bonini^[9] 等, 使用鼠神经生长因子 (murine nerve growth factor, mNGF) 的临床试验证明了 mNGF 对 NK 的治疗效果和安全性。Cenergermin 是一种重组人神经生长因子 (recombinant human NGF, rhNGF), 在 II 期和 III 期 NK 的治疗上展现了不错的疗效和安全性^[10-12], 并在美国和欧洲获得了治疗 NK 的上市批准^[10]。但其昂贵的费用和严苛的保存条件, 限制了它的广泛使用的可能性。mNGF 是目前临床

【基金项目】 国家自然科学基金面上项目 (编号: 82070928)

【通讯作者简介】 余曼, 女, 博士, 主任医师, 博士生导师。四川省学术技术带头人后备人选, 四川省卫生健康委员会学术和技术带头人后备人选, 中国医师协会眼感染学组委员, 中国康复医学会干眼康复学组委员, 中国民族卫生协会眼科学分会干眼研究型学组委员, 国际泪膜和眼表协会中国分会委员, 四川省医学会眼科委员会青年委员会副主任委员, 四川省医学会眼科专委会眼表角膜和屈光学组委员, 四川省医师协会眼科专委会委员。主要研究方向: 角膜及眼表。

市场上成熟的产品,已被广泛应用于临床治疗神经损伤,其价格低廉,易于获取,效果稳定。本研究旨在评估 mNGF 点眼治疗神经营养性角膜炎的安全性和有效性,为临床治疗选择提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2025 年 4~9 月四川省人民医院眼科门诊的 18 例 NK 患者,纳入标准:①患者年龄 ≥ 18 岁;② 2 期(持续性上皮缺损)或 3 期(角膜溃疡)神经营养性角膜炎患者;③ 一种或多种常规治疗无效;④ 患眼存在角膜知觉下降:喷气式角膜知觉计测量 ≥ 1 mbar。排除标准:① 患眼的活动性眼部感染(细菌、真菌或原虫);② 严重睑缘疾病和/或眼睑闭合不全患者;③ 除羊膜移植外,既往治疗 NK 的手术(如睑缘缝合术、结膜瓣等);④ NK 眼在研究治疗期间需要使用治疗性接触镜或佩戴接触镜进行屈光矫正。⑤ 角膜穿孔;⑥ 任何可能阻碍研究治疗或疗效评估的眼部或全身疾病。本研究遵循《赫尔辛基宣言》的原则,并获得四川省人民医院基础及临床伦理委员会批准[批准号:伦审(研)2025 年第 250 号]。所有受试者在参与研究前已充分告知并签署知情同意书。

1.2 mNGF 配制 30 μg /瓶的 mNGF[舒泰神(北京)生物制药股份有限公司,国药准字 S20060023],加入 1.5 ml 0.9%NaCl 溶液稀释为 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$,置于无菌抗生素滴眼液瓶中。使用时 1 滴/次,6 次/天,治疗 8 周。研究期间,停戴绷带镜,停用生长因子滴眼液、血制品滴眼液。可使用不含防腐剂的人工泪液,局部低浓度激素,需要时可使用抗病毒药物(全身用药)。

1.3 眼科检查及疗效评估 使用标准对数视力表检查患者最佳矫正视力,并转化为 LogMAR 视力进行统计分析;使用眼前节光学相干断层扫描(VG200D,视微,中国)测量角膜最薄点厚度;使用裂隙灯显微镜及彩色数码相机检查患者眼前节表现并记录荧光素染色后角膜缺损最大直径;使用非接触式角膜知觉仪(眼小医生物科技有限公司,中国)测定患眼角膜知觉,其量程为 0.1~10.0 mbar,通过二分法得到患者角膜知觉测量值。

角膜神经密度由活体共焦显微镜(HRT-3 型, Hidelberg 公司,德国)测量,并使用 ImageJ 软件(美国国立卫生研究院,马里兰州)中的 NeuronJ 分析插件来追踪角膜神经的密度和分支数量。主干神经定义为至少覆盖三分之二共焦图像且不从其他神经分支出来的神经。分支神经定义为从主神经分出的任何神经,或长度小于图像长度三分之二的神经。总神经数定义为主神经和分支神经

之和。本研究主要疗效指标为 4 周时角膜愈合情况,角膜愈合定义为病变区域荧光素染色最大直径小于 0.5 mm。关键次要指标为 8 周时角膜愈合情况。其他次要指标包括最佳矫正视力、角膜知觉、角膜厚度以及角膜神经密度变化。在整个研究过程中,对治疗期间出现的不良事件进行记录和监测。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 25.0 统计学软件进行数据处理。视力数据被转换为最小分辨角对数(logMAR)进行分析。本研究连续变量均不符合正态分布(Shapiro-Wilk 检验),因此采用中位数(P_{25} , P_{75})描述,Friedman 检验及 Wilcoxon 秩和检验进行重复测量数据分析,使用 Bonferroni 法进行 P 值校正。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料 本研究共纳入 18 例 NK 患者(18 只眼),其中男 11 例,女 7 例,中位年龄为 56 (52.5, 66.8) 岁,5 例为 2 期 NK 患者,13 例为 3 期 NK 患者。最常见的病因为疱疹病毒性角膜炎($n = 10, 55.6\%$)、其次为糖尿病($n = 2, 11.1\%$)及脑膜瘤手术($n = 2, 11.1\%$),其余脑出血术后、鼻咽癌放疗术后、白内障术后、类风湿关节炎各 1 例。共 16 例患者完成 8 周随访,1 例完成 4 周随访后失访,1 例鼻咽癌放疗术后的患者因角膜厚度持续变薄,4 周后退出并行角膜移植修补手术治疗。

2.2 患者角膜上皮缺损变化 治疗前患者角膜缺损最大直径中位数为 3.70 mm,患者治疗后角膜缺损直径明显减小($P < 0.001$),第 4 周时角膜愈合率达到 66.7%(12/18),在第 8 周时增至 87.50%(14/16),见表 1。第 8 周末愈合的 2 例患者,原发病均为疱疹病毒感染,治疗前角膜最大缺损直径分别为 7.7 mm 及 8.0 mm,经过 8 周治疗后角膜缺损直径减小为 0.7 mm 及 0.8 mm,并在延长治疗 2 周后达到愈合。图 1 所示为 1 例脑膜瘤术后 NK 患者眼部随访情况。治疗前可见中央偏下方角膜溃疡伴角膜水肿(图 1 a、b),治疗 4 周后,角膜上皮缺损愈合,瘢痕形成,水肿较前显著减轻,荧光素染色阴性,仅可见少量染料堆积(图 1 e、f),并维持至治疗 8 周(图 1 i、j)。

2.3 患者角膜知觉变化 治疗前患者角膜知觉中位数为 5.0 (1.85, 9.13) mbar,94.4%(17/18) 患者角膜知觉逐渐提高,在治疗 4 周后表现出差异有统计学意义(中位数 1.20 mbar, $P < 0.05$),并维持至治疗后 8 周(中位数 1.60 mbar, $P < 0.05$),见表 1。其中 1 例患者治疗前至治疗后 4 周角膜知觉均为 10 mbar,因角膜持续变薄退出未行 8 周随访。

2.4 患者角膜神经变化 基线时总神经密度、主神经密度、分支神经密度、总神经数量的中位数均为 0。治疗后总神经密度、主神经密度、分支神经密度及神经总数均显著增加,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗 4 周后总神经密度、主神经密度、分支神经密度、

总神经数量均显著增加($P<0.05$)。见表 2。治疗前患者角膜上皮基底膜下神经纤维数量和长度明显低于正常(图 1 c,d),治疗 4 周后可见稀疏的神经纤维再生(图 1 g,h),治疗后 8 周可见神经纤维数量明显增加,走行弯曲度增大(图 1 k,l)。

表 1 治疗前后角膜最大缺损直径、角膜知觉及视力变化

随访时间	最大缺损直径(mm)	角膜知觉(mbar)	BCVA(logMAR)
治疗前	3.70 (2.65,7.05)	5.00 (1.85,9.13)	1.90 (0.93,2.30)
2 周	1.45 (0,3.85)	1.45 (0.95,5.93)	1.45 (0.55,2.30)
4 周	0 (0,0.90)	1.20 (0.80,2.60)	1.40 (0.50,2.10)
8 周 [#]	0 (0,0)	1.60 (0.80,2.40)	0.95 (0.60,1.60)
Z	42.072	21.143	13.186
P	<0.001*	<0.001*	0.004*

* Friedman 检验, $P<0.05$;#16 例患者数据;BCVA:最佳矫正视力

表 2 治疗前后角膜神经变化

随访时间	主神经密度	分支神经密度	总神经密度	总神经数
治疗前	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
4 周	0.93 (0,2.22)	2.2 (1.10,3.50)	2.88 (2.10,6.99)	13.13 (9.85,33.13)
Z	-2.192	-2.803	-2.845	-2.848
P	0.008*	0.008*	0.002*	0.002*

* Wilcoxon 秩和检验, $P<0.05$

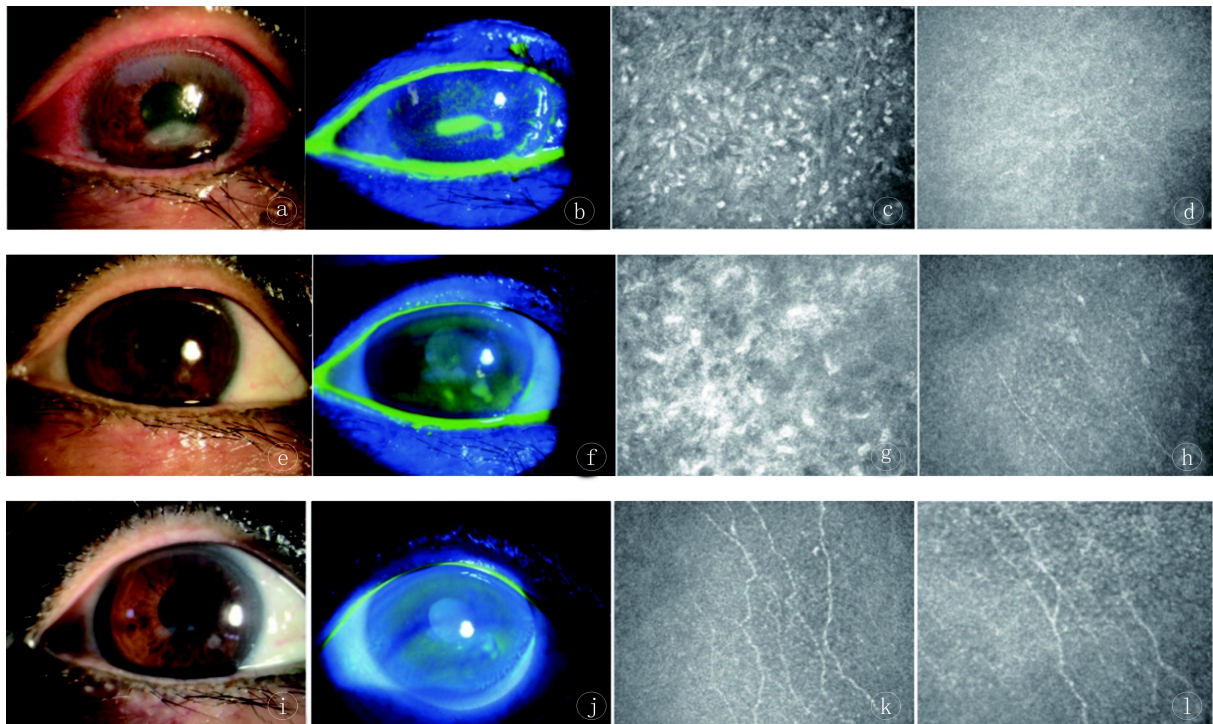


图 1 治疗前后裂隙灯及共聚焦显微镜表现 a:治疗前中央偏下方角膜溃疡伴角膜水肿;b:治疗前角膜荧光素染色检查;c:共聚焦显微镜提示溃疡区角膜基质坏死,可见大量炎症细胞;d:角膜上皮基底膜层未见明显神经纤维;e:4 周时,角膜上皮缺损愈合,水肿减轻,瘢痕形成;f:4 周时角膜荧光素染色无明显着染;g:4 周时溃疡区炎症细胞消失,纤维增生瘢痕形成;h:4 周时角膜基底膜可见纤细神经纤维增生;i:8 周时角膜透明,溃疡区残余瘢痕;j:8 周时角膜荧光素染色阴性;k,l:8 周时可见大量角膜神经纤维增生。

2.5 患者视力及角膜厚度 基线时最佳矫正视力中位数为 1.90 (0.93,2.30) logMAR,治疗后患者视力较前改善,并在治疗后 8 周后差异有统计学意义(0.95 logMAR, $P<0.05$),见表 1。治疗前最薄角

膜厚度中位数为 478.0 (372.0,633.0) μm 治疗 4 周及 8 周后角膜分别为 381.0 (323.3,476.8) μm 及 332.5 (227.0,473.9) μm ,均较治疗前变薄,差异有统计学意义($P=0.001$, $P=0.005$)。

2.6 不良反应 所有患者在接受 mNGF 治疗期间或随访期间均未出现任何全身性不良事件。22.2% (4/18) 患者局部点眼后出现短暂性眼部疼痛,患者可耐受,用药停止后眼痛消失;22.2% (4/18) 例患者治疗后出现畏光,11.1% (2/18) 患者出现局部异物感,但畏光及异物感症状轻微,患者可耐受,并在停止局部治疗后缓解。1 例鼻咽癌放疗术后的 3 期 NK 患者,入组时角膜缺损直径为 6.94 mm,角膜厚度为 421 μm 。4 周随访时患者角膜最薄处为 127 μm ,经研究者判断先后行患眼角膜移植及结膜瓣遮盖手术,术后病情稳定。

3 讨论

NK 是一种罕见但可致盲的疾病,其进展是角膜神经功能障碍所致,其治疗难点在于恢复角膜神经功能。NK 非手术治疗主要包括不含防腐剂的人工泪液、促上皮修复药物、自体血清、绷带镜,手术治疗包括羊膜移植、结膜瓣遮盖、睑缘缝合、角膜移植术等。但以上方法多为对症治疗,并未直接修复损伤的角膜神经,治疗效果差异较大。本研究评估了 mNGF 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 局部点眼治疗 2 期及 3 期 NK 患者的有效性和安全性。证实了 mNGF 可以显著促进角膜缺损愈合、提高视力和角膜知觉并促进角膜神经再生。

3.1 mNGF 可促进角膜缺损修复 在两项关于 rhNGF 的关键大规模 II 期临床试验中,REPARO II 研究报告显示,治疗 4 周及 8 周后角膜愈合率分别为 58.0% 与 74.0%^[12];NGF0214 研究则报告相应愈合率分别为 56.5% 与 69.6%^[13]。本研究中,经 mNGF 治疗 4 周与 8 周后,患者角膜愈合率分别为 66.7% 与 87.50%,与上述文献报道结果基本一致。尽管已有研究指出,mNGF 及其前体在蛋白水解、化学及热变性等方面均较 rhNGF 表现出较低的稳定性^[14],但由于 NGF 的生物学效应无明显种间特异性,因此局部给予 mNGF 点眼仍展现出良好的治疗效果。

3.2 mNGF 可促进角膜神经再生 本研究纳入的患者治疗前角膜神经数量及密度均显著低于正常水平。共聚焦显微镜基线图像显示,角膜神经丢失程度与 NK 的临床分期相一致,部分 3 期 NK 患者甚至未见明确角膜神经纤维。治疗 4 周后,患者角膜总神经密度、主神经密度、分支神经密度及总神经数量均较治疗前显著增加,差异具有统计学意义。Pedrotti 等^[15,16]的研究证实 rhNGF 可促进角膜神经再生,Mastropasqua 等^[13]发现 rhNGF 治疗后,最早于 4 周时观察到角膜基底膜下神经再生,至治疗 8 周时,角膜神经再生持续改善。本研究结果与之一

致,且治疗 8 周后也可见到更为丰富的角膜神经纤维。以上结果表明,局部应用 mNGF 与 rhNGF 相似,均可显著促进角膜神经再生。

3.3 mNGF 可改善角膜知觉 本研究结果显示,采用局部 mNGF 点眼治疗 2 周后,患者角膜知觉较治疗前即出现明显改善,并持续至治疗后 8 周。在 REPARO II 及 NGF0214 两项临床试验中,接受 rhNGF 治疗后,患者角膜知觉虽未呈现统计学意义的显著差异,但其数值较治疗前仍有所提高。同时,多项研究表明^[13,16,17],NK 患者在接受 rhNGF 治疗 4 周或 8 周后,角膜知觉均显著改善且具有统计学意义。综上所述,本研究提示局部应用 mNGF 与 rhNGF 相似,均能有效促进角膜知觉的恢复。

3.4 mNGF 局部点眼耐受性良好 mNGF 局部点眼期间,出现的不良事件多为轻度至中度。最常见的是眼痛 (4/18, 22.2%)、畏光 (4/18, 22.2%)、异物感 (2/18, 11.1%)。大多数不良反应在治疗阶段为短暂性,治疗结束后消退。本研究中,1 例患者因角膜厚度持续变薄而退出研究。该患者基线时角膜溃疡面积较大,伴角膜缘新生血管长入及角膜缘干细胞功能失代偿;治疗 4 周时,角膜厚度降至 127 μm ,遂终止观察并接受角膜移植术。术后随访期间,患者再次出现角膜溶解,并接受结膜瓣遮盖术,末次随访时其病情趋于稳定。提示 3 期 NK 患者治疗期间需密切随访,对角膜基质融解的患者及时进行手术干预。

本研究尚存在若干局限性。首先,本研究纳入的样本量较小,可能导致结果存在一定的偏倚。其次,本研究未设置对照组,因此无法完全排除非干预因素对结果的影响。最后,本研究未对患者进行长期疗效随访,其远期复发率及疗效稳定性仍有待进一步观察验证。

综上,本研究结果表明,mNGF 局部点眼治疗 2 期及 3 期 NK 安全有效。可以显著促进角膜缺损愈合,提高视力和角膜知觉并促进角膜神经再生。

【参考文献】

- [1] Vera-Duarte GR, Jimenez-Collado D, Kahum-López N, et al. Neurotrophic keratopathy: General features and new therapies[J]. *Surv Ophthalmol*, 2024, 69(5): 789-804.
- [2] Bonini S, Rama P, Olzi D, et al. Neurotrophic keratitis[J]. *Eye (Lond)*, 2003, 17(8): 989-995.
- [3] Sacchetti M, Lambiase A. Diagnosis and management of neurotrophic keratitis[J]. *Clin Ophthalmol*, 2014, 8: 571-579.
- [4] Semeraro F, Forbice E, Romano V, et al. Neurotrophic keratitis[J]. *Ophthalmologica*, 2014, 231(4): 191-197.
- [5] Dua HS, Said DG, Messmer EM, et al. Neurotrophic keratopathy[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2018, 66: 107-131.