

角膜神经调控眼表微环境的研究进展

常 鸣,林雄世,王双勇

引用:常鸣,林雄世,王双勇.角膜神经调控眼表微环境的研究进展.国际眼科杂志 2023;23(10):1643-1647

基金项目:国家自然科学基金面上项目(No.81870631);广东省自然科学基金面上项目(No.2023A1515012571)

作者单位:(510150)中国广东省广州市,广州医科大学附属第三医院眼科

作者简介:常鸣,毕业于郑州大学,硕士,住院医师,研究方向:角膜病及眼表疾病。

通讯作者:王双勇,毕业于中山大学,博士,博士后,副主任医师,副教授,博士研究生导师,研究方向:角膜病. 364853063@qq.com

收稿日期:2023-01-08 修回日期:2023-08-23

摘要

角膜是眼前段透明的外层结构,由高密度的神经组织支配。在角膜神经支配过程中,三叉神经节起源的角膜神经穿过上皮层和基质层中不同类型的角膜细胞。角膜基质细胞、上皮细胞、免疫细胞等多种细胞和角膜神经之间发生密切的相互作用,共同维持角膜微环境稳态。此外,角膜神经参与许多眼表疾病的发生发展过程。角膜神经释放多种活性肽物质,参与调控角膜感觉、维持上皮完整性和增殖、促进伤口愈合及调控角膜局部炎症和免疫反应等。本文对角膜神经在眼表微环境调控作用的研究进展进行综述,为角膜神经相关疾病的研究及治疗提供新的思路。

关键词:角膜神经;眼表微环境;角膜新生血管;神经源性炎症;创伤愈合

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.10.08

Advances in corneal nerve regulation of ocular surface microenvironment

Ming Chang, Xiong-Shi Lin, Shuang-Yong Wang

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No. 81870631); Natural Science Foundation of Guangdong Province (No.2023A1515012571)

Department of Ophthalmology, the Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510150, Guangdong Province, China

Correspondence to: Shuang - Yong Wang. Department of Ophthalmology, the Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510150, Guangdong Province, China. 364853063@qq.com

Received:2023-01-08 Accepted:2023-08-23

Abstract

• The cornea is a transparent outer layer of the anterior eye segment, innervated by a high density of neural tissue. In the process of corneal innervation, trigeminal ganglion originated corneal nerves traverse different types of corneal cell in the epithelial and stromal layers. Corneal stromal cells, epithelial cells, immune cells, and other cells interact closely to maintain corneal microenvironmental homeostasis. In addition, corneal nerves is associated with the occurrence and development of many ocular surface diseases. Corneal nerves release various active peptides that regulate corneal sensation, maintain epithelial integrity and proliferation, improve wound healing, and manage local inflammation and immune response. This article reviews the advances in the corneal nerve regulation of the ocular surface microenvironment, providing some new ideas for the further study and treatment of corneal nerve-associated diseases.

• **KEYWORDS:** corneal nerve; ocular surface microenvironment; corneal neovascularization; neurogenic inflammation; wound healing

Citation: Chang M, Lin XS, Wang SY. Advances in corneal nerve regulation of ocular surface microenvironment. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023;23(10):1643-1647

0 引言

角膜是一种无血管却富含神经纤维的透明组织,是体内神经纤维分布密度最高的组织之一^[1]。角膜神经纤维源于三叉神经节的眼支,在角膜缘处脱髓鞘^[2],并进入角膜基质层形成基质神经丛,随后继续向前移行,形成上皮神经丛和/或基底神经丛^[3]。解剖学上,角膜神经和角膜细胞(包括角膜缘干细胞、上皮细胞和角膜细胞)之间的紧密接触决定了它们之间在生理和病理方面的密切关系^[4]。角膜神经在调节角膜感觉、维持上皮完整性和增殖、伤口愈合以及角膜局部炎症和免疫反应中发挥重要作用^[5]。角膜神经释放活性肽物质,如神经肽 P 物质(SP)、降钙素基因相关肽(CGRP)、神经生长因子(NGF)、表皮生长因子(EGF)等,参与调控眼表局部微环境的稳态^[6]。本文就角膜神经在调控眼表微环境的功能方面的研究进展进行综述。

1 角膜神经与免疫赦免交感性丢失

角膜组织无血管及淋巴管分布,且表达免疫抑制因子及 Fas 配体,抑制免疫细胞激活,并诱导免疫细胞凋亡,从而使其在免疫学上处于相对“免疫赦免”状态^[7]。因此,相比较其他器官移植,首次原位角膜移植排斥反应发生率

较低。然而,奇怪的是,首次原位角膜移植后,对侧眼角膜移植排斥反应的发生率增加2倍,这种现象称为“免疫赦免交感性丢失”(sympathetic loss of immune privilege, SLIP)^[8]。Paunicka等^[9]研究发现,角膜感觉神经来源的神经肽SP参与SLIP的发生。初次角膜移植眼的手术操作,导致对侧眼感觉神经末梢SP的释放,SP抑制 α -MSH(一种迟发性变态反应抑制因子)表达及 $CD4^+CD25^+$ Treg的形成。此外,SP促进 $CD11c^+$ 树突状细胞(dendritic cell, DC)转化为反向抑制细胞(contrasuppressor, CS),CS进而抑制 $CD8^+$ Treg表达CD103和IFN- γ R,从而抑制 $CD8^+$ Treg介导的前房相关免疫偏离(anterior chamber-associated immune deviation, ACAID)^[10]。局部结膜下注射微量SP能够模拟SLIP反应,而应用SP受体拮抗剂Spantide II能够抑制SLIP,降低对侧眼角膜移植排斥反应的发生,进一步提示角膜神经参与病理因素诱导的SLIP^[11]。

角膜感觉神经除了介导双眼角膜之间的SLIP,也可影响双眼结膜的免疫耐受。尽管结膜含有丰富的血管、淋巴管系统及大量的免疫相关细胞,但结膜上皮细胞通过调控特异性Treg,维持生理状态下相对的免疫耐受状态。Guzmán等^[12]报道,单眼角膜碱烧伤导致对侧眼结膜免疫耐受的消失,进一步研究证实,碱烧伤眼通过瞬时受体电位香草醛1(transient receptor potential vanilloid1, TRPV1)信号通路促进对侧眼表神经末梢SP释放,依次活化结膜上皮细胞NF- κ B通路,促进抗原提呈细胞(DC)的活化。然而,与正常对照组相比,对侧眼结膜组织中TNF- α 和IL-1 β 等促炎因子的表达无明显变化,提示结膜免疫耐受的丧失与局部炎症状态无关。此外,特异性标记抗原局部结膜下注射后追踪研究显示,双眼角膜及结膜之间不存在免疫交联的解剖结构,从而进一步证实角膜感觉神经介导双眼角膜及结膜免疫赦免交感性丢失。

总而言之,感觉神经纤维通过神经反射弧将双眼连接成一个相互作用、相互影响的功能单位。然而,如何通过调控TRPV1及SP等关键的调控因子提高角膜移植后植片的存活率,对于角膜移植及眼表其他组织移植的临床意义重大,仍需要更深层次的探索详细阐述其原理。

2 角膜神经与角膜新生血管

神经系统和血管系统相互伴行,通过相似且复杂的分支模式,呈网络样分布于机体组织器官,并且神经系统和血管系统共用许多信号导向分子,如Neuropilin、Netrins、Slits、Semaphorins、Ephrins、Neurotrophins、HGF及VEGF等,精确地调控它们各自的发生、生长和走行方向,这种解剖结构及分子生物学基础决定了它们在生理及病理状态下互动协作或相互调控^[13]。既往研究发现,脊索神经元表达sFlt1,抑制局部VEGF α -KDR通路介导的脊索旁血管网的出芽生长,从而调控脊索特殊的血管空间分布模式^[14];视网膜神经元通过表达VEGFR2中和局部VEGF信号,抑制视网膜神经纤维层异常血管的形成^[15]。由此可见,机体神经纤维参与调控组织器官特异性的血管生长及分布模式。

角膜特异性的血管生长与分布模式表现为角膜缘丰富的血管分支相互吻合,形成角膜缘血管网,但角膜组织

却缺乏血管^[16],即角膜“无血管”特性,它是维持角膜透明的基础,对于正常的视觉功能至关重要^[17]。各种病理因素损害角膜三叉神经纤维,造成神经营养性角膜病变(neurotropic keratopathy, NK),此类患者更容易发生角膜新生血管化,导致角膜“无血管”特性的丧失;电凝或手术切除小鼠三叉神经节,这种去神经效应刺激角膜新生血管的快速生长,同样导致角膜“无血管”特性的丢失^[18],提示角膜感觉神经纤维参与维持角膜“无血管”特性,但其分子调控机制尚不清楚。

然而,在病理因素刺激下,受损的角膜感觉神经末梢释放神经肽SP及CGRP等,促进局部炎症反应,从而促进角膜新生血管(corneal neovascularization, CNV)形成^[19]。Barbariga等^[20]研究发现,CNV患者泪液SP表达明显升高,且SP水平与CNV严重程度呈正相关。另有研究利用Tac1-knockout(KO)小鼠模型进行动物实验研究证实,剥夺SP的表达能够抑制CNV的形成,选择性阻断SP特异性受体NK1R,能够明显降低CNV及新生淋巴管的生成(分别减少33%和51%)^[21]。

CGRP是一种来源于感觉神经末梢的含有37个氨基酸的神经肽。CGRP阳性神经纤维占整个三叉神经节约31%及占角膜中央基底下神经纤维的70%,角膜感觉神经来源的CGRP呈现促血管生成作用^[22-23]。将三叉神经元和血管内皮细胞(VEC)共培养,阻断神经元条件培养基中的CGRP信号通路导致VEC迁移和新生血管减少。结膜下注射CGRP拮抗剂CGRP8-37可减少CNV和淋巴管生成,伴随中性粒细胞等炎症细胞浸润减少,提示角膜感觉神经通过释放CGRP调控炎症性CNV生长^[24]。

尽管角膜神经来源的CGRP和SP呈现相似的促炎症性CNV生长,但是它们在神经调节CNV生长过程中的相互作用研究较少。SP和CGRP对于体外培养的肺动脉内皮细胞的生长具有协同效应^[25]。将正常、非炎症的三叉神经元与VEC共培养,阻断培养体系中CGRP的信号通路则导致VEC活性降低,提示CGRP可能是生理状态下的关键促血管生成因子。然而,CGRP拮抗剂CGRP8-37并不能阻断SP诱导的血管生成,表明SP通路在调控CNV形成过程中独立于CGRP通路。相反,使用NK1R拮抗剂Spantide I阻断SP通路,能够抑制CGRP促VEC成管效应,提示CGRP的促血管生成作用可能部分通过SP/NK1R信号通路产生效应^[26]。

3 角膜神经与角膜缘干细胞巢微环境

成体干细胞或组织特异性干细胞(adult stem cells, ASCs)定居于局部解剖结构明显不同且功能高度特异的巢结构。ASCs巢整合并翻译来自局部及远端位点的信号,并特化为特定的巢微环境,以维持ASCs群自身静止、活化及自我更新^[27]。ASCs巢微环境受到精密的调控以维持宿主组织器官稳态。近年研究发现,神经纤维网整合机体内外环境信号,通过释放神经递质或神经肽小分子参与调控ASCs巢微环境,维持正常ASCs及肿瘤干细胞的增殖与分化^[28]。角膜缘干细胞(limbal stem cells, LSCs)定位于角膜缘巢结构,来源于三叉神经眼支的角膜感觉神经纤维密集分布于此,这种解剖结构基础预示其在调控LSCs巢微环境中担负重要功能。病毒感染、颅脑肿瘤或

创伤及糖尿病等损伤三叉神经纤维,引起神经营养性角膜病变(neurotrophic keratopathy, NK),主要表现为LSCs干性标记降低、持续性上皮缺损,最终造成难治性致盲性眼病^[29]。LSCs是角膜上皮细胞增殖的源泉,NK所发生的角膜上皮功能异常一定程度上反映了失神经支配引起的LSCs生物学特性的变化。实验性电凝小鼠三叉神经眼支造成角膜去感觉神经支配,导致LSCs数量明显减少,来源于去神经角膜缘的干/祖细胞克隆形成率明显降低^[30]。上述研究报道提示,角膜感觉神经纤维参与调控角膜缘巢微环境以维持LSCs的生物学特性,从而维持角膜上皮的更新稳态和完整性。

然而,角膜感觉神经如何调控LSCs的生物学特性?这其中的分子调控机制尚不清楚。Okada等^[31]观察角膜去三叉神经小鼠发现,去三叉神经导致小鼠角膜上皮愈合受损及外周/角膜缘上皮细胞增殖降低,LSCs干性标记表达降低;基因敲除TRPV4抑制LSCs干性标记表达,而利用病毒载体补充表达TRPV4能够恢复去神经引起的LSCs干性标记的表达异常,提示角膜感觉神经纤维可能通过TRPV4调控LSCs干性。最近研究发现,三叉神经节感觉神经元通过释放SP,上调角膜缘基底上皮细胞N-cadherin的表达,而SP拮抗剂能够抑制N-cadherin的表达上调。N-cadherin既是LSCs的特异性标记,成簇表达于角膜缘基底上皮细胞,又是重要的黏附分子介导干细胞与巢成分间的相互作用^[32]。此外,N-cadherin通过胞浆区结合 β -catenin形成N-cadherin/ β -catenin复合物,作为 β -catenin的储存库,调控胞浆中 β -catenin水平,进而影响Wnt/ β -catenin通路靶基因的表达^[33]。N-cadherin与 β -catenin共存于许多神经干细胞巢,协同调控神经干/祖细胞的自我更新与分化^[34];shRNA干扰N-cadherin的表达,引起Wnt/ β -catenin信号下调,导致鼠脑皮质神经干细胞干性丢失和过早分化^[35]。由此推测,SP/N-cadherin/ β -catenin通路可能作为角膜感觉神经调控LSCs或LSCs巢微环境的潜在靶向分子信号通路。

值得注意的是,角膜感觉神经可能参与病理因素引起的“LSCs交感性损伤”。Liu等^[36]研究发现,单眼单纯疱疹病毒性角膜炎(herpes simplex keratitis, HSK)和带状疱疹病毒性角膜炎(herpes zoster keratitis, HZK)导致对侧眼角膜上皮层变薄,LSCs巢结构异常,而且对侧眼LSCs及巢结构的异常或损伤与角膜神经纤维的改变明显相关。从而提示,角膜感觉神经不仅介导损伤刺激诱导的SLIP,同时可能参与病理因素引起的LSCs交感性损伤。

4 角膜神经与神经源性炎症反应

角膜神经源性炎症(neurogenic inflammation, NI)是指伤害性刺激损害角膜神经,导致神经分泌因子或神经肽的释放,引起局部血管扩张及通透性增加,致血-组织屏障破坏、角膜水肿和白细胞募集和激活^[37]。尽管NI最初的启动是有益的,可以刺激免疫反应和对抗感染。然而,长时间和/或过度的反应导致严重的炎症状态,进而引起过度的炎症反应,形成恶性循环,造成组织损伤^[38]。

角膜感觉神经系统和自主神经系统(主要是交感神经末梢)都参与NI的启动^[6]。感觉神经纤维来源的神经肽不仅激活先天免疫系统,还激活获得性免疫系统,特别

是作用于表达神经肽受体的T细胞,进而诱导促炎细胞因子的释放,如IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 和INF- γ ^[39]。更为值得关注的是,感觉神经纤维同时也表达促炎因子和前列腺素的受体,如TNF- α 、IL-6、IL-1 β 和前列腺素-E2(PGE2)受体,提示感觉神经与周围促炎环境之间存在双向反馈调控^[40],而且,这种外周组织中神经纤维与免疫细胞的相互作用仅受到局部环境信号调控,并不受制于中枢神经系统^[41]。急性角膜化学伤是临床观察和探究神经源性炎症的最佳模型。角膜化学烧伤即刻造成严重的神经损伤,角膜组织及三叉神经节SP及其受体NK1R表达明显升高,伴随增高的白细胞浸润^[42];选择性损伤角膜神经,能够引起与化学伤相似的SP和NK1R的表达也增加,提示角膜化学伤引起的炎症反应与神经损伤直接相关。在干眼等其他眼部炎症性疾病中,表现出一种类似神经源性炎症和新生血管生成等病理过程的交叉混杂^[43]。

自主神经系统同样参与损伤刺激引起的神经源性炎症反应。交感神经释放儿茶酚胺类神经递质,直接激活中性粒细胞和NK细胞表面 α 和/或 β 肾上腺素能受体,调节炎症相关细胞或免疫细胞的功能活动,诱导细胞因子/趋化因子包括TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-12、INF- γ 、细胞间黏附分子1(ICAM-1)、E选择素等的产生和释放,调节白细胞趋化、细胞毒性、吞噬和抗原提呈等功能。此外,交感神经系统调控不同T、B淋巴细胞亚群的分化、迁移和效应器功能,从而调节获得性免疫。与之相反,副交感神经系统(PSNS)释放乙酰胆碱递质,刺激IL-10的释放,从而平衡或抑制交感神经过度活化引起的炎症反应^[44]。

事实上,NI发生过程中,感觉神经系统与自主神经系统并不是独立的互不干涉的存在,两者相互作用,感觉神经末梢的激活伴随着自主神经系统精细的调控反应。研究显示,脾、肝、胃肠道和心脏都存在炎症反射弧,其中感觉神经纤维作为信号传入弧,接收和整合细胞因子或病原体衍生物的激活刺激,而自主神经系统作为传出弧,介导效应器的活化及炎症反应的发生^[45]。尽管这种炎症反射弧在角膜组织中存在与否尚未得到证实,但阻断角膜感觉传入信号能够降低自主神经系统的炎症反应。不容忽视的是,单侧角膜神经损伤引起的NI导致对侧炎症反应^[12],但这种交叉效应的解剖途径仍不清楚。脑干区三叉脑干感觉复合体(the trigeminal brainstem sensory complex, TBSC)等中枢调控区是否参与NI的交叉反应仍需进一步研究证实。

5 角膜神经与创伤愈合

角膜伤口愈合是一个涉及角膜上皮、基质细胞、血管内皮细胞、炎症细胞等共同参与的复杂过程。角膜神经通过分泌生长因子和神经肽如SP、CGRP和NGF,有效协调这些参与者的活动并最终影响伤口愈合过程^[46]。感觉神经末梢释放的SP在胰岛素生长因子(IGF)的协同作用下,刺激角膜上皮细胞黏着斑复合物(蛋白激酶C、p38 MAPK激活和 $\alpha 5$ 整合素)的形成,促进上皮迁移和黏附。此外,SP促进上皮细胞和基质细胞合成及释放IL-8,从而促进细胞迁移^[47]。角膜神经的再生则可以加速角膜伤口愈合,也进一步支持角膜神经在角膜伤口愈合过程中的

重要作用^[48]。CGRP 阳性神经纤维的再生加速角膜上皮愈合,提示 CGRP 阳性神经纤维参与角膜上皮创伤修复^[49]。副交感神经末梢释放血管活性肽(vasoactive-intestinal-peptide, VIP)通过 Shh(Sonic Hedgehog)通路调控角膜上皮愈合^[50]。然而,交感神经儿茶酚胺递质在伤口闭合中的作用仍存在争议。

角膜神经在角膜基质创伤愈合中的作用尚未完全阐明。角膜急性碱烧伤后,SP 可刺激 CD29⁺基质细胞动员并募集到受损组织位点,加速伤口愈合。自主神经系统(交感神经或副交感神经)和炎症细胞在创伤局部原位相互作用,推进角膜创伤的成功愈合。

6 小结

角膜是人体内神经最密集的组织之一,角膜神经参与调控局部免疫诱导、CNV 形成、LSCs 分化及眼表创伤愈合等重要病理生理过程。随着先进检测技术的应用及角膜去三叉神经模型的建立,对于角膜神经纤维功能效应的研究将会进一步深入,角膜神经纤维与 LSCs、角膜上皮细胞、角膜基质细胞、角膜免疫细胞之间的相互作用也将被阐明,而阐明这些问题对于角膜及眼表疾病的诊断及治疗具有重要的指导意义。

参考文献

- 1 Belmonte C, Nichols JJ, Cox SM, et al. TFOS DEWS II pain and sensation report. *Ocul Surf* 2017;15(3):404-437
- 2 Liu YN, Di GH, Wang YH, et al. Aquaporin 5 facilitates corneal epithelial wound healing and nerve regeneration by reactivating Akt signaling pathway. *Am J Pathol* 2021;191(11):1974-1985
- 3 Yi GG, Yi RW, Chen XL, et al. The role of soluble programmed death protein-1 (sPD-1) and soluble programmed death ligand-1 (sPD-L1) in rat corneal transplantation rejection. *Adv Clin Exp Med* 2021;30(1):93-100
- 4 Lasagni Vitar RM, Rama P, Ferrari G. The two-faced effects of nerves and neuropeptides in corneal diseases. *Prog Retin Eye Res* 2022;86:100974
- 5 Kwiatkowski SC, Ojeda AF, Lwigale PY. PlexinD1 is required for proper patterning of the periocular vascular network and for the establishment of corneal avascularity during avian ocular development. *Dev Biol* 2016;411(1):128-139
- 6 Al-Aqaba MA, Dhillon VK, Mohammed I, et al. Corneal nerves in health and disease. *Prog Retin Eye Res* 2019;73:100762
- 7 Kim KW, Ryu JS, Ko JH, et al. FUT1 deficiency elicits immune dysregulation and corneal opacity in steady state and under stress. *Cell Death Dis* 2020;11(4):285
- 8 Sangsiri S, Lujan HL, DiCarlo SE, et al. The availability of sympathetic neurotransmitter release for nerve stimulation is enhanced in mesenteric arteries from long-term paraplegic and tetraplegic rats. *FASEB J* 2019;33(S1):746. 4
- 9 Paunicka KJ, Mellon J, Robertson D, et al. Severing corneal nerves in one eye induces sympathetic loss of immune privilege and promotes rejection of future corneal allografts placed in either eye. *Am J Transplant* 2015;15(6):1490-1501
- 10 Neelam S, Niederkorn JY. Corneal nerve ablation abolishes ocular immune privilege by downregulating CD103 on T regulatory cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2020;61(4):25
- 11 Lucas K, Karamichos D, Mathew R, et al. Retinal laser burn-induced neuropathy leads to substance P-dependent loss of ocular immune privilege. *J Immunol* 2012;189(3):1237-1242

- 12 Guzmán M, Miglio MS, Zgajnar NR, et al. The mucosal surfaces of both eyes are immunologically linked by a neurogenic inflammatory reflex involving TRPV1 and substance P. *Mucosal Immunol* 2018;11(5):1441-1453
- 13 Wälchli T, Wacker A, Frei K, et al. Wiring the vascular network with neural cues: a CNS perspective. *Neuron* 2015;87(2):271-296
- 14 Wild R, Klems A, Takamiya M, et al. Neuronal sFlt1 and Vegfaa determine venous sprouting and spinal cord vascularization. *Nat Commun* 2017;8:13991
- 15 Brandenburg J, Brown A, Fogarty M, et al. Congenital disruption of glycinergic signaling results in fewer phrenic motor neurons and impaired diaphragm neuromotor control. *FASEB J* 2021;35(S1):04402
- 16 Eghrari AO, Riazuddin SA, Gottsch JD. Overview of the Cornea: structure, function, and development. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2015;134:7-23
- 17 Pateras E. Corneal endothelium an important layer for corneal transparency and its assessment - a review. *Ophthalmol Res* 2020;17-26
- 18 Rodríguez YL, Laza MC, Parra ZP, et al. Corneal dellen secondary to epidermoid carcinoma of the conjunctiva. *Brain Behav Immun* 2018;4:312-317
- 19 Yamaguchi T, Harris D, Higa K, et al. Neurogenic immune homeostasis: peripheral innervation maintains avascularity and immune privilege of the cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:4034
- 20 Barbariga M, Fonteyne P, Ostadreza M, et al. Substance P modulation of human and murine corneal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59(3):1305-1312
- 21 Bignami F, Lorusso A, Rama P, et al. Growth inhibition of formed corneal neovascularization following Fosaprepitant treatment. *Acta Ophthalmol* 2017;95(7):e641-e648
- 22 He JC, Bazan HEP. Neuroanatomy and neurochemistry of mouse cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(2):664-674
- 23 Lee HK, Lee SM, Lee DI. Corneal lymphangiogenesis: current pathophysiological understandings and its functional role in ocular surface disease. *Int J Mol Sci* 2021;22(21):11628
- 24 Zhu SY, Zidan A, Pang KP, et al. Promotion of corneal angiogenesis by sensory neuron-derived calcitonin gene-related peptide. *Exp Eye Res* 2022;220:109125
- 25 Binz-Lotter J, Jüngst C, Rinschen MM, et al. Injured podocytes are sensitized to angiotensin II-induced calcium signaling. *J Am Soc Nephrol* 2020;31(3):532-542
- 26 Liu LJ, Dana R, Yin J. Sensory neurons directly promote angiogenesis in response to inflammation via substance P signaling. *FASEB J* 2020;34(5):6229-6243
- 27 Bardelli S, Moccetti M. Remodeling the human adult stem cell niche for regenerative medicine applications. *Stem Cells Int* 2017;2017:1-10
- 28 Hayakawa Y, Sakitani K, Konishi M, et al. Nerve growth factor promotes gastric tumorigenesis through aberrant cholinergic signaling. *Cancer Cell* 2017;31(1):21-34
- 29 Ueno H, Hattori T, Kumagai Y, et al. Alterations in the corneal nerve and stem/progenitor cells in diabetes: preventive effects of insulin-like growth factor-1 treatment. *Int J Endocrinol* 2014;2014:312401
- 30 Ueno H, Ferrari G, Hattori T, et al. Dependence of corneal stem/progenitor cells on ocular surface innervation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(2):867-872
- 31 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. *Lab Invest* 2019;99(2):210-230

- 32 Poliseti N, Zenkel M, Menzel – Severing J, *et al.* Cell adhesion molecules and stem cell–niche–interactions in the limbal stem cell niche. *Stem Cells* 2016;34(1):203–219
- 33 Eslami M, Nezafat N, Khajeh S, *et al.* Deep analysis of N–cadherin/ADH–1 interaction; a computational survey. *J Biomol Struct Dyn* 2019;37(1):210–228
- 34 Sakane F, Miyamoto Y. N–cadherin regulates the proliferation and differentiation of ventral midbrain dopaminergic progenitors. *Dev Neurobiol* 2013;73(7):518–529
- 35 Zhang JN, Woodhead CJ, Swaminathan SK, *et al.* Cortical neural precursors inhibit their own differentiation via N–cadherin maintenance of β –catenin signaling. *Dev Cell* 2010;18(3):472–479
- 36 Liu XT, Xu S, Wang YB, *et al.* Bilateral limbal stem cell alterations in patients with unilateral Herpes simplex keratitis and Herpes zoster Ophthalmicus as shown by *in vivo* confocal microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2021;62(6):12
- 37 Beuerman RW, Stern ME. Neurogenic inflammation; a first line of defense for the ocular surface. *Ocul Surf* 2005;3(4):S203–206
- 38 Shabab T, Khanabdali R, Moghadamtousi SZ, *et al.* Neuroinflammation pathways; a general review. *Int J Neurosci* 2017;127(7):624–633
- 39 Shaheen BS, Bakir M, Jain S. Corneal nerves in health and disease. *Surv Ophthalmol* 2014;59(3):263–285
- 40 Suvas S. Role of substance P neuropeptide in inflammation, wound healing, and tissue homeostasis. *J Immunol* 2017;199(5):1543–1552
- 41 Jain A, Hakim S, Woolf CJ. Unraveling the plastic peripheral neuroimmune interactome. *J Immunol* 2020;204(2):257–263
- 42 Bignami F, Giacomini C, Lorusso A, *et al.* NK1 receptor antagonists as a new treatment for corneal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(10):6783–6794
- 43 Yun HM, Lathrop KL, Hendricks RL. A central role for sympathetic nerves in herpes stromal keratitis in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(4):1749–1756
- 44 Pavlov VA, Tracey KJ. The vagus nerve and the inflammatory reflex–linking immunity and metabolism. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8(12):743–754
- 45 Gong XH, Ren YP, Fang XX, *et al.* Substance P induces sympathetic immune response in the contralateral eye after the first eye cataract surgery in type 2 diabetic patients. *BMC Ophthalmol* 2020;20(1):339
- 46 Ljubimov AV, Saghizadeh M. Progress in corneal wound healing. *Prog Retin Eye Res* 2015;49:17–45
- 47 Yanai R, Nishida T, Hatano M, *et al.* Role of the neurokinin–1 receptor in the promotion of corneal epithelial wound healing by the peptides FGLM–NH₂ and SSSR in neurotrophic keratopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2020;61(8):29
- 48 Pham TL, Bazan HEP. Docosanoid signaling modulates corneal regeneration; effect on tear secretion, wound healing, and neuropathic pain. *J Lipid Res* 2021;62:100033
- 49 Cortina MS, He J, Li N, *et al.* Recovery of corneal sensitivity, calcitonin gene–related peptide–positive nerves, and increased wound healing induced by pigment epithelial–derived factor plus docosahexaenoic acid after experimental surgery. *Arch Ophthalmol* 2012;130(1):76–83
- 50 Zhang YY, 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. *Diabetes* 2020;69(7):db190870