

过敏性结膜炎瘙痒神经免疫机制研究进展新视角

马雨花^{1,2}, 张璐¹, 潘俊杨¹, 武春莉¹, 聂鼎桓¹, 王彦婷², 彭奥², 马楠¹

引用: 马雨花, 张璐, 潘俊杨, 等. 过敏性结膜炎瘙痒神经免疫机制研究进展新视角. 国际眼科杂志, 2026, 26(7): 1203-1209.

基金项目: 空军军医大学临床研究项目 (No.2023LC2346)

作者单位: ¹(710038) 中国陕西省西安市, 空军军医大学唐都医院眼科; ²(710032) 中国陕西省西安市, 空军军医大学

作者简介: 马雨花, 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 过敏性结膜炎。

通讯作者: 马楠, 女, 博士, 副主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 白内障发病机制及防治、儿童斜弱视及近视防控。
manan840808@163.com

收稿日期: 2025-12-14 修回日期: 2026-05-19

摘要

过敏性结膜炎是一种常见的眼部炎症性疾病, 剧烈瘙痒是最典型且困扰患者的症状。近年来, 随着对神经免疫相互作用研究的深入, 过敏性结膜炎瘙痒机制的研究取得了显著进展。文章阐述了过敏性结膜炎瘙痒的神经生物学基础, 重点分析了免疫细胞与感觉神经元之间的复杂对话, 特别是 IL-33-ST2-CGRP 信号轴在介导瘙痒中发挥核心作用。同时, 文章还介绍了遗传易感性研究的新发现, 包括通过转录组全关联研究鉴定的过敏性结膜炎易感基因。感觉神经系统不仅传递瘙痒信号, 还主动参与结膜杯状细胞相关抗原通道的形成, 从而调控过敏原的局部摄取和免疫启动过程。此外, 靶向新型治疗策略为难治性过敏性结膜炎患者带来了希望。探索过敏性结膜炎瘙痒的分子和细胞机制, 将为开发更有效的治疗方法提供理论基础。

关键词: 过敏性结膜炎; 瘙痒; 神经免疫相互作用; IL-33-ST2-CGRP 信号轴; 感觉神经系统

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2026.7.16

New perspectives on the neuro-immune mechanisms of itch in allergic conjunctivitis

Ma Yuhua^{1,2}, Zhang Lu¹, Pan Junyang¹, Wu Chunli¹, Nie Dinghuan¹, Wang Yanting², Peng Ao², Ma Nan¹

Foundation item: Clinical Research Project of Air Force Medical University (No.2023LC2346)

¹Department of Ophthalmology, Tangdu Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710038, Shaanxi Province, China; ²Air Force Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Ma Nan. Department of Ophthalmology, Tangdu Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710038, Shaanxi Province, China. manan840808@163.com

Received: 2025-12-14 Accepted: 2026-05-19

Abstract

• Allergic conjunctivitis is a common ocular inflammatory disease, with intense itching being the most typical and distressing symptom for patients. In recent years, with the in-depth study of the interaction between the nervous and immune systems, significant progress has been made in understanding the mechanism of itching in allergic conjunctivitis. This review elaborates on the neurobiological basis of itching in allergic conjunctivitis, with a focus on the complex dialogue between immune cells and sensory neurons, particularly the core role of the IL-33-ST2-CGRP signaling axis in mediating itching. Additionally, this article introduces new findings in genetic susceptibility research, including the identification of susceptibility genes for allergic conjunctivitis through transcriptome-wide association studies. The sensory nervous system not only transmits itch signals but also actively participates in the formation of antigen channels related to conjunctival goblet cells, thereby regulating the local uptake of allergens and the initiation of the immune response. Moreover, targeted novel therapeutic strategies offer hope for patients with refractory allergic conjunctivitis. Exploring the molecular and cellular mechanisms of itching in allergic conjunctivitis will provide a theoretical basis for the development of more effective treatment methods.

• KEYWORDS: allergic conjunctivitis; itching; neuroimmune interaction; IL-33-ST2-CGRP signaling axis; sensory nervous system

Citation: Ma YH, Zhang L, Pan JY, et al. New perspectives on the neuro-immune mechanisms of itch in allergic conjunctivitis. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2026, 26(7): 1203-1209.

0 引言

过敏性结膜炎是临床最常见的眼表免疫性疾病之一, 全球患病率约为 15%-40%^[1-2]。患者的典型临床表现为眼痒、流泪、结膜充血和分泌物增多等, 其中瘙痒是最具特征且最令患者困扰的症状, 严重影响了患者的生活质量以及视觉功能^[3-4]。过敏性结膜炎的本质是人体免疫系统对过敏物质的过度反应, 当过敏原(如花粉、尘螨)附着在结膜时, 免疫细胞会释放多种炎症介质, 导致眼结膜血管扩张、神经敏感, 从而引发眼痒等症状^[5-6]。尽管过敏性结膜炎的临床特征已被充分描述, 但其瘙痒机制, 尤其是神经免疫相互作用如何形成严重瘙痒的发病机制长期以来并不清楚^[7]。传统上, 组胺被认为是介导瘙痒的关键分子, 但单纯抗组胺治疗往往不能完全缓解症状, 提示存在更复杂的机制^[8-9]。近年来, 随着单细胞分析技术和遗传

学方法的应用,研究者对过敏性结膜炎瘙痒机制的理解有了显著进展。特别是感觉神经系统在过敏反应中主动参与免疫调节的新发现,打破了神经元仅是瘙痒信号被动接收者的传统观念。本文旨在系统梳理当前关于过敏性结膜炎瘙痒机制的研究进展,重点关注神经免疫相互作用和遗传因素,并为未来治疗方向提供见解。

1 瘙痒的神经生物学基础

眼表瘙痒是通过三叉神经末梢介导的复杂感觉过程。在生理状态下,瘙痒作为一种保护机制,警示并移除潜在有害物质。然而,在过敏性结膜炎病理状态下,这一过程出现异常放大,导致剧烈且持续的瘙痒感。

1.1 瘙痒感受器与神经通路 眼表的瘙痒感受器主要是无髓鞘C纤维和轻度髓鞘化A δ 纤维的神经末梢,对多种化学和机械刺激较为敏感。这些感觉神经元胞体位于三叉神经节(trigeminal ganglion, TG),轴突延伸至眼表的结膜和角膜,中枢端投射至三叉神经核的尾侧亚核^[8]。当瘙痒相关受体被激活后,信号通过脊髓丘脑束传至丘脑,最终到达大脑皮层的感觉区,从而产生瘙痒。研究发现了眼部瘙痒与疼痛在神经解剖和生理上的差异,Huang等^[10]证实,眼部瘙痒与疼痛由不同的神经通路介导,这为特异性靶向瘙痒治疗而不影响保护性疼痛反应提供了可能性。

1.2 神经肽及其受体 感觉神经元释放的神经肽在瘙痒的传递和炎症的调节中发挥关键作用^[11]。其中,降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)和P物质(substance P, SP)是两种重要的神经肽,它们不仅参与神经信号的传递,还可调节免疫细胞功能^[12]。CGRP能够促进T细胞的趋化和募集,并可直接诱导肥大细胞脱颗粒^[13-14];另一方面,肥大细胞释放的组胺等介质也能反过来刺激感觉神经末梢释放更多的CGRP,形成正反馈环路^[15-16]。SP与免疫系统在结构和功能上也有着密切联系^[17]。值得注意的是,近年研究发现,在过敏性结膜炎中,不仅神经元表达CGRP,一类特异性记忆Th2细胞亦可大量产生CGRP^[8]。CGRP可直接激活瘙痒神经元,也可通过扩张血管、增加血管通透性及调节免疫细胞功能,间接参与瘙痒反应。此外,胃泌素释放肽(gastrin-releasing peptide, GRP)及其受体(GRPR)在眼部瘙痒传递中也发挥重要作用,脑干三叉神经感觉核中的GRP-GRPR系统特异性参与眼部和面部瘙痒的传递,为区域特异性抗痒疗法提供了潜在靶点^[18-19]。

2 免疫细胞与瘙痒的神经免疫作用

过敏性结膜炎的瘙痒并非单纯的神经事件,而是免疫系统与神经系统复杂交互的结果。多种免疫细胞及其分泌介质在瘙痒的诱导与维持中起核心作用。

2.1 肥大细胞的关键角色 肥大细胞是过敏反应中的关键细胞,广泛分布于结膜组织^[20]。当过敏原与结合在肥大细胞表面的IgE抗体结合时,使得肥大细胞脱颗粒,导致组胺释放,以及合成介质白三烯、血小板活化因子和前列腺素D2等^[21-22]。组胺是被最早识别的瘙痒介质,通过与感觉神经元上的H1受体结合,从而直接诱发瘙痒感^[23]。然而,在慢性过敏性结膜炎中,抗组胺治疗效果有限,提示存在不依赖于组胺的瘙痒通路。肥大细胞还可以通过释放类胰蛋白酶,激活蛋白酶激活受体2(PAR-2),从而间接引起瘙痒^[24]。

2.2 T淋巴细胞的贡献 T淋巴细胞长期以来被认为主要参与免疫调节,但近年研究突破了这一认知^[25]。Th2通路介质IL-4R α 在结膜上皮细胞表达,阻断该通路可抑制炎症因子IL-6与IL-8的分泌^[26]。在大鼠过敏性结膜炎模型中,阻断Th2信号可显著减轻临床症状,提示Th2细胞因子在疾病进展中的重要作用^[27]。日本千叶大学的研究团队通过单细胞RNA测序,在过敏性结膜炎模型中发现一类高表达IL-33受体ST2(由Il1r1编码)和神经肽CGRP(由Calca编码)的记忆性Th2细胞亚群。IL-33通过ST2信号通路上调CGRP表达,CGRP以旁分泌方式作用于感觉神经末梢,诱导外周C纤维轴突伸长和剧烈瘙痒。在动物模型中,药理阻断CGRP信号或遗传敲除CGRP基因均可显著减少抓挠行为^[8]。

2.3 其他免疫细胞的参与 除肥大细胞和T细胞外,嗜酸性粒细胞亦在瘙痒中发挥重要作用^[28]。其释放的嗜酸性粒细胞阳离子蛋白(ECP)和主要碱性蛋白(MBP)可直接刺激神经末梢,增强瘙痒感。此外,上皮细胞在过敏原损伤后释放的胸腺基质淋巴细胞生成素(TSLP)可激活树突状细胞^[29-30],进一步促进Th2型免疫反应,间接参与瘙痒调节。

3 关键信号通路及分子机制

3.1 IL-33-ST2-CGRP轴的核心作用 IL-33-ST2-CGRP轴是过敏性结膜炎瘙痒研究的重要突破^[8]。IL-33主要由过敏原作用于上皮细胞致其损伤而释放的细胞因子,作为一种“警报素”迅速激活免疫细胞^[31-32]。研究表明,在严重过敏性结膜炎患者的结膜巨大乳头中,存在异位淋巴样结构,其中有大量产生IL-33的上皮细胞和产生CGRP的致病性CD4⁺T细胞聚集,并伴有周围神经伸长^[8]。这一神经免疫轴的作用机制可概括为:(1)过敏原破坏了眼表上皮屏障,释放IL-33;(2)IL-33激活表达ST2的记忆Th2细胞,诱导其产生CGRP;(3)CGRP直接激活感觉神经元而引起瘙痒,同时可以促进神经轴突的生长;(4)CGRP进一步招募和调节免疫细胞,形成正反馈,放大炎症和瘙痒反应。

3.2 感觉神经系统在抗原摄取中的作用 近年研究发现,感觉神经系统不仅传递瘙痒信号,还主动参与过敏原的摄取和呈递过程。Kimura等^[33]研究表明,颗粒物(如花粉壳)刺激结膜后,可通过激活感觉神经系统诱导杯状细胞相关抗原通道(goblet cell-associated antigen passages, GAPs)的形成。这些GAPs在受到花粉壳刺激后迅速形成,促进抗原从眼表运输到结膜基质层。通过局部麻醉药阻断感觉神经活动或手术切除三叉神经,可显著抑制花粉壳刺激的GAP形成和抗原摄取。这一发现揭示了感觉神经系统在过敏性结膜炎发病早期阶段的新作用——不仅传递瘙痒信号,还主动调节过敏原的局部摄取,从而影响后续免疫反应的强度和持续时间。

3.3 JAK-STAT信号通路的作用 过敏性结膜炎的瘙痒机制涉及复杂的神经免疫相互作用,其中JAK-STAT信号通路发挥了至关重要的作用^[34]。该通路作为细胞内的重要信号转导途径,参与调控细胞增殖、分化、凋亡以及免疫反应等多种生物学过程。在过敏性结膜炎中,当过敏原与免疫细胞表面的受体结合后,可激活JAK家族激酶(JAK1、JAK2、JAK3、TYK2),进而磷酸化信号转导与转录

激活因子(STATs),形成二聚体转入细胞核调节多种炎症相关基因转录^[35-36]。该通路是Th2型细胞因子(如IL-4、IL-13)信号下传的关键枢纽^[37-38],这些因子可促进IgE类别转换、激活嗜酸性粒细胞并破坏上皮屏障功能,从而加剧炎症与瘙痒^[39]。此外,感觉神经元上亦存在IL-13等细胞因子的受体,IL-13能够直接激活感觉神经元上的受体引起瘙痒,Oetjen等^[39]观察到感觉神经元上存在IL-13相关受体,通过对小鼠皮下注射IL-13,发现小鼠的抓挠次数增加,这表明IL-13可以通过直接激活感觉神经元上的受体而引起瘙痒。该过程涉及瞬时受体电位香草素1(TRPV1)和瞬时受体电位通道蛋白1(TRPA1)等离子通道,JAK-STAT通路的激活参与了此过程^[40]。

3.4 其他炎症介质的作用 多种细胞因子和趋化因子构成了过敏性结膜炎瘙痒的复杂调控网络。Th2细胞产生的IL-4和IL-13可直接激活感觉神经元,在皮肤过敏性炎症期间诱发瘙痒^[41-42]。IL-5参与嗜酸性粒细胞的活化与趋化,粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)促进树突状细胞与巨噬细胞的存活与活化,共同加剧炎症反应和瘙痒感^[35]。

4 治疗进展

尽管过敏性结膜炎在全球范围内高发,但数十年来其治疗机制鲜有突破性进展。局部抗组胺药物目前仍是临床一线选择,但美国FDA不良事件报告系统(FAERS)数据显示,在常用抗组胺单药(如奥洛他定、酮替芬、阿卡他定、依美斯汀和贝他斯汀)的不良反应报告中,“治疗失败”占比高达45%,其次为“药物无效”(17%)^[43]。这一现象提示,单一抗组胺治疗难以满足临床需求,尤其在重症、慢性或难治性病例中。此外,长期使用含防腐剂的抗组胺滴眼液可能破坏泪膜稳态,增加医源性干眼风险,进一步凸显传统方案的局限性^[44-46]。因此,基于神经免疫机制的新靶点在近年备受关注。

4.1 靶向活性醛类物质 活性醛类物质是氧化应激过程中脂质过氧化产生的高反应性羰基化合物,包括4-羟基壬烯醛、丙二醛等^[47]。近年研究表明,靶向活性醛类物质(reactive aldehyde species, RASP)不仅是有害代谢产物,更可作为损伤相关分子模式(DAMP)直接诱导Th2型免疫应答——经RASP修饰的抗原可特异性促进IL-4、IL-5和IL-13等Th2型细胞因子的产生,而不诱导IFN- γ ,提示RASP在过敏性炎症启动中具有主动免疫调节作用^[48]。在过敏性结膜炎领域,RASP清除剂Reproxalap的研发取得了突破性进展。Ⅲ期ALLEVIATE临床试验显示,0.25%和0.5%Reproxalap滴眼液在结膜过敏原激发后10-60min内均显著降低眼部瘙痒评分($P<0.0001$ 和 $P=0.003$),且瘙痒完全消退时间显著快于安慰剂组^[49]。该药物通过共价结合游离的RASP,降低其在眼表的促炎负荷,从而阻断炎症级联反应。后续的INVIGORATEⅢ期试验进一步验证了Reproxalap在季节性过敏性结膜炎患者中的有效性和安全性^[50]。Reproxalap是数十年来首个以全新作用机制进入Ⅲ期临床试验并取得阳性结果的过敏性结膜炎药物,其成功不仅验证了RASP作为治疗靶点的可行性,也为氧化应激驱动的其他Th2型炎症疾病(如特应性皮炎、哮喘)提供了新的干预思路^[51-52]。

4.2 IL-33-ST2-CGRP神经免疫轴的靶向干预 尽管目

前尚无靶向该信号轴的药物正式获批用于过敏性结膜炎,但偏头痛领域CGRP受体拮抗剂(如Erenumab、Fremanezumab)的成功应用,为眼科开展类似药物研发提供了重要的概念验证和转化医学范例^[53-54]。值得注意的是,靶向IL-33/ST2轴的单克隆抗体已在其他Th2型炎症疾病领域取得实质性进展^[55]。临床研究表明,抗IL-33抗体PF-06817024在特应性皮炎患者中可显著降低湿疹面积和严重程度指数(EASI)评分并改善瘙痒症状^[56];另一项研究证实,靶向ST2+效应记忆T细胞可减轻哮喘模型中的气道炎症^[57]。临床前研究亦证实,抗ST2单抗可抑制IL-33诱导的Th2型免疫应答^[58]。这些研究提示,靶向IL-33-ST2-CGRP神经免疫轴有望成为过敏性结膜炎的新型治疗策略。

4.3 JAK-STAT信号通路的靶向抑制 JAK-STAT通路是Th2型细胞因子(如IL-4、IL-13、IL-31)信号传导的核心枢纽,在过敏性结膜炎的瘙痒和炎症维持中发挥关键作用^[59]。托法替尼、巴瑞替尼等JAK抑制剂在难治性眼部炎症性疾病(包括巩膜炎、葡萄膜炎和角结膜炎)中可实现69.7%的完全缓解率,且半数以上患者成功减停糖皮质激素^[60]。目前,托法替尼、巴瑞替尼、迪高替尼等JAK1/3或泛JAK抑制剂已在特应性皮炎中展现强效止痒和免疫抑制作用,局部JAK抑制剂的眼科应用也已取得初步进展^[61-63]。药物化学研究也证实,通过优化分子结构可开发出水溶性好、眼部渗透性佳的局部JAK抑制剂^[64]。迪高替尼软膏已获批用于特应性皮炎,其滴眼剂型正在研发中,有望为过敏性结膜炎的靶向治疗带来新的选择。

4.4 感觉神经介导的GAPs形成与TRP离子通道靶向干预 感觉神经系统在过敏性结膜炎中扮演着超越传统认知的双重角色。一方面作为瘙痒信号的传入通路,TRPV1⁺(组胺依赖性)和TRPA1⁺(组胺非依赖性)神经元亚群在过敏原刺激下被直接激活,增强瘙痒与疼痛感知^[65];另一方面,感觉神经通过调控GAPs主动参与免疫启动。Kimura等^[33]证实,花粉壳刺激结膜后可快速诱导GAPs形成,促进抗原从眼表转运至结膜基质,该过程可被局部利多卡因或三叉神经切除术显著抑制,证实感觉神经系统在其中发挥核心调控作用。

基于上述机制,靶向感觉神经及其离子通道的干预策略展现出转化潜力。TRP通道选择性拮抗剂的研发取得重要进展,Libvatrep(SAF312)作为局部眼部TRPV1拮抗剂,在健康参与者的首次人体试验中表现出良好的安全性和耐受性,无角膜麻醉效应且全身暴露水平低^[66],这为TRPV1拮抗剂用于眼表疾病提供了临床验证。TRPA1通道作为组胺非依赖性瘙痒通路的关键分子,其拮抗剂在慢性瘙痒模型中显示出疗效。未来,通过局部麻醉剂暂时阻断神经传导、TRP通道选择性拮抗剂抑制神经元敏化、或神经调节手段干预GAPs形成,有望成为过敏性结膜炎早期干预及慢性瘙痒预防的新策略。

5 遗传易感性与个体差异

过敏性结膜炎常与其他过敏性疾病(如过敏性鼻炎、哮喘、特应性皮炎)并存,并且表现出家族聚集性,这表明遗传因素在其发病机制中起相当重要的作用。这种遗传易感性被称为“特应性”^[67]。

5.1 转录组全关联研究揭示易感基因 近年来,转录组范

围关联研究(TWAS)已成为解析过敏性结膜炎遗传易感性的关键工具。转录组学的最新进展强调了基因表达调控在过敏性疾病中的关键作用,表明组织特异性基因表达模式可以更深入地了解支撑过敏性结膜炎的分子机制^[68]。一项重要的跨组织 TWAS 利用芬兰 FinnGen R12 数据库的过敏性结膜炎数据,并结合基因型-组织表达(GTEX)数据库的表达数量性状位点(eQTL)数据,最终成功鉴定出13个与过敏性结膜炎相关的易感基因。通过孟德尔随机化(MR)分析和共定位分析进行严格验证后,研究进一步将范围缩小至3个关键候选基因: *GAL3ST2*、*PDCD1* 和 *TLR6*。其中,TLR6(Toll样受体6)作为一种先天免疫模式识别受体,可能通过识别病原体相关分子模式,调控下游NF- κ B等炎症信号通路的活化,从而在过敏性结膜炎的发病初期发挥作用^[68]。程序性细胞死亡蛋白1(PDCD1)则主要参与T淋巴细胞的免疫应答调节,其功能异常可能导致免疫耐受失衡,促使Th2细胞过度活化^[69]。*GAL3ST2*的功能目前了解相对较少,但其在结膜组织中的表达提示它可能通过修饰糖脂或糖蛋白参与细胞间相互作用^[68]。

5.2 易感基因与瘙痒阈值 从免疫调节到神经感知尽管上述易感基因(*TLR6*、*PDCD1*、*GAL3ST2*)主要被报道参与免疫调节或炎症通路,但其遗传变异可通过多种机制间接或直接改变瘙痒的感知阈值与临床表型,最终影响过敏性结膜炎中瘙痒这一核心症状的发生与发展。探讨遗传背景经由免疫-神经交互网络调控瘙痒阈值的具体路径,以深化对过敏性结膜炎遗传易感性与瘙痒表型之间关联的理解。

5.2.1 免疫微环境改变驱动瘙痒敏感性升高 Th2型免疫反应(以IL-4、IL-13、IL-33、IL-31等细胞因子为代表)是过敏性结膜炎瘙痒的核心驱动因素。研究表明,Th2细胞因子可直接作用于感觉神经纤维,引起瘙痒致敏^[70]。TLR6作为模式识别受体,其遗传变异可能增强对病原体或损伤相关分子模式的识别能力,进而促进Th17/Th1与Th2免疫失衡,加剧IL-33等“警报素”的释放。IL-33通过激活表达ST2的记忆Th2细胞,诱导其产生CGRP——一种可直接激活感觉神经元的神经肽,最终放大瘙痒信号^[8]。类似地,PDCD1基因若存在功能缺陷多态性(如表达下调),可导致调节性T细胞(Treg)抑制功能减弱,Th2细胞过度活化,持续分泌IL-4、IL-13、IL-31等瘙痒相关细胞因子,进一步维持Th2炎症微环境,使感觉神经元处于高敏状态,降低瘙痒的触发阈值^[70]。

5.2.2 离子通道基因变异可影响瘙痒相关行为表型 感觉神经元与免疫细胞之间存在动态互作,而遗传因素可能通过调控细胞表面受体或信号分子的表达,影响这一互作的效率。CGRP不仅可直接激活瘙痒神经元,还能促进神经轴突生长,延长瘙痒信号的传导路径^[8]。此外,功能获得性TRPV3基因突变可导致表皮神经支配减少,并改变对多种致痒原的抓挠反应,提示离子通道基因变异直接影响瘙痒行为表型^[71]。Steinhoff等^[72]指出,神经免疫环路失调导致神经重塑和神经病理性瘙痒,是慢性化和治疗抵抗的关键机制。

5.2.3 瘙痒阈值个体差异的遗传基础 瘙痒感知阈值存在显著的个体差异,遗传背景是重要决定因素之一。转录组

学研究发现,在变应性接触性皮炎小鼠模型中,背根神经节存在大量差异表达基因,包括与感觉神经元信号转导、疼痛、瘙痒和神经炎症相关的特异性基因^[73]。比较分析进一步鉴定出一组核心基因,这些基因在外周感觉神经元中受局部皮肤炎症的专属影响,其中痒觉受体MrgprD在支配炎症皮肤的背根神经节神经元中表达功能上调,其激活可诱发抓挠行为显著增强,提示外周痒觉致敏的分子机制^[73]。*TLR6*、*PDCD1*等基因的多态性可能通过影响免疫细胞的活化阈值,间接决定个体对过敏原的敏感程度——轻微过敏原暴露即可触发强烈的Th2免疫反应,释放大量的瘙痒介质(如IL-33、CGRP),从而在遗传易感个体中表现为更低的瘙痒阈值^[74]。此外,感觉神经元上关键离子通道(如TRPV1、TRPA1)的表达水平也可能受遗传调控,进一步决定神经元对炎症介质的敏感性^[68]。这些机制共同解释了为何部分患者(尤其携带特定易感基因者)更容易出现顽固性瘙痒或慢性瘙痒。

6 讨论

过敏性结膜炎是一种以剧烈瘙痒为核心症状的免疫性眼病,其发病机制已由单纯的炎症介质学说,发展为“神经—免疫双向调控”的系统认知。本文系统梳理了瘙痒的神经生物学基础,重点阐述了IL-33-ST2-CGRP轴在瘙痒信号传递中的核心作用,并揭示了感觉神经系统在抗原摄取与免疫启动中的主动参与。这些进展不仅深化了对疾病机制的理解,也为新型靶向治疗策略的开发提供了理论基础。

6.1 IL-33-ST2-CGRP 轴的发现从免疫激活到神经感知的直接桥梁 本综述重点介绍的IL-33-ST2-CGRP信号轴是近年来过敏性结膜炎瘙痒机制研究的重大突破。Okano等^[8]研究表明,在严重过敏性结膜炎患者的结膜巨大乳头中存在异位淋巴样结构,其中大量产生IL-33的上皮细胞与产生CGRP的致病性CD4⁺T细胞聚集,并伴有周围神经伸长。单细胞分析进一步鉴定出一类高表达ST2的记忆性致病Th2细胞亚群,其通过产生CGRP与感觉神经元直接对话,诱发并放大瘙痒。这一机制突破了“神经元仅为信号被动传递者”的传统认知,揭示了记忆Th2细胞作为“神经免疫桥梁”的新角色,也解释了部分病例对抗组胺药物反应不佳的原因——CGRP通路独立于经典组胺途径,提示临床需同时靶向多条信号通路。目前关于CGRP在不同临床亚型中的作用强度是否一致仍存在争议,其具体贡献尚需更大规模临床样本验证。

6.2 感觉神经系统的双重角色从瘙痒传感到免疫启动 本文另一重要进展是揭示了感觉神经系统在过敏性结膜炎发病早期阶段的主动参与。Kimura等^[33]研究发现,花粉壳刺激结膜后可通过激活感觉神经系统快速诱导杯状细胞相关抗原通道的形成,促进抗原从眼表向结膜基质的运输。这一过程可被局部麻醉药或三叉神经切除术显著抑制,证实感觉神经在过敏原摄取和免疫启动中发挥核心调控作用。然而,目前尚不清楚在疾病早期是神经敏化先于免疫激活,还是免疫微环境的改变主导了神经可塑性,这一时序关系的明确对于确定最佳干预窗口期至关重要。这一发现将感觉神经的功能从“信号导体”拓展至“免疫启动调节器”,提示在过敏原暴露早期阻断神经活性,可能成为预防或减轻过敏性结膜炎的新策略。

6.3 从机制到临床神经免疫交互与眼表结构损伤的关联

尽管本文聚焦于瘙痒的神经免疫机制,但过敏性结膜炎对眼表的影响远不止于瘙痒症状本身。近年来的临床研究揭示了该病对眼表结构的深远影响,其中 He 等^[75]在 *International Journal of Ophthalmology* 发表的研究具有重要代表性。该研究通过对 60 例过敏性结膜炎患儿和 20 名健康对照者的观察发现,过敏性结膜炎患儿睑板腺萎缩率显著高于健康对照组 ($33.42\% \pm 11.91\%$ vs $18.10\% \pm 11.74\%$, $P < 0.001$),且病程是睑板腺萎缩的独立危险因素。

将 He 等^[75]的临床发现与本文的机制研究相结合,可以构建一个更为完整的疾病认知框架:过敏性结膜炎的神经免疫交互作用不仅驱动瘙痒症状,还可能通过多种途径导致眼表结构性损伤。结合机制研究可推测,IL-33-ST2-CGRP 轴介导的神经炎症可直接损伤腺泡上皮;瘙痒-揉眼循环造成机械性摩擦,导致睑板腺导管扭曲;慢性炎症下的细胞因子通过 JAK-STAT 通路诱导腺体萎缩。低龄儿童因免疫系统发育尚不成熟,对炎症损伤更为敏感,更易出现结构性损害。这一发现提示,神经免疫交互不仅驱动症状,还可能通过改变眼表组织结构影响长期预后,应在临床管理中予以重视。

7 展望

尽管取得了显著进展,过敏性结膜炎瘙痒机制研究中仍存在许多挑战和未来方向:(1)不同类型 T 细胞亚群在瘙痒中的特异性贡献,以及其他免疫细胞(如嗜酸性粒细胞、巨噬细胞)与神经元的复杂作用机制,均值得进一步研究。此类精细机制解析,是实现精准靶向治疗的前提。(2)特定基因多态性如何影响个体对过敏性结膜炎瘙痒的敏感性,以及这些基因如何与环境过敏原相互作用,对实现精准预防具有重要意义。建立遗传-环境交互模型将有助于预测高风险人群并制定个性化防控策略。(3)急性瘙痒向慢性瘙痒的转变过程涉及神经可塑性和免疫记忆的复杂变化,探索这一过程对于慢性过敏性结膜炎的预防和治疗至关重要。明确慢性化转折点,将为阻断疾病进展提供关键时间窗。(4)感觉神经调节的 GAP 形成在人类过敏性结膜炎中的重要性,以及针对这一过程的预防性干预策略,是未来研究的重要方向。在疾病启动阶段阻断神经活性,有望成为过敏性结膜炎预防的新思路。(5)基于新机制的治疗策略需要加速临床转化。其中,靶向 CGRP 信号通路展现出尤为广阔的前景。CGRP 作为连接 Th2 免疫激活与感觉神经元兴奋的核心神经肽,其受体拮抗剂在偏头痛治疗中的成功应用为过敏性结膜炎的药物研发提供了重要的转化医学范例。鉴于 CGRP 在直接传导瘙痒信号、促进神经末梢重塑以及调节局部免疫微环境中的多重作用,开发眼部专用的 CGRP 受体拮抗剂有望实现“止痒-抗炎-抑重塑”的多重协同效应。然而,该策略仍面临关键挑战:(1)需要筛选并优化出眼部生物利用度高、泪膜滞留时间适宜且无局部刺激性的候选分子。(2)必须系统评估长期阻断 CGRP 对眼表血流、上皮屏障功能及免疫稳态的潜在影响。(3)针对 IL-33-ST2 轴、感觉神经调节的 GAPs 和 RASP 通路等其他关键环节的靶向治疗,同样为难治性过敏性结膜炎患者提供了新的希望。

综上所述,对过敏性结膜炎瘙痒机制的深入探索,不

仅推动了基础科学的进步,也为开发更有效、更精准的治疗策略奠定了坚实基础。未来的研究应整合神经科学、免疫学和遗传学多学科方法,全面揭示这一常见疾病背后的复杂机制,最终改善患者的临床预后和生活质量。

利益冲突声明: 本文不存在利益冲突。

作者贡献声明: 马雨花论文选题与修改,初稿撰写;张璐、潘俊杨、武春莉、聂鼎桓、王彦婷、彭奥文献检索;马楠选题指导,论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

- [1] Gomes PJ. Trends in prevalence and treatment of ocular allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2014,14(5):451-456.
- [2] O'Brien TP. Allergic conjunctivitis: an update on diagnosis and management. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2013,13(5):543-549.
- [3] Leonardi A. Role of histamine in allergic conjunctivitis. *Acta Ophthalmol Scand*, 2000,78(s230):18-21.
- [4] Stull C, Valdes-Rodriguez R, Shafer BM, et al. The prevalence and characteristics of chronic ocular itch: a cross-sectional survey. *Itch (Phila)*, 2017,2(1):e4.
- [5] Tariq F. Allergic conjunctivitis: review of current types, treatments, and trends. *Life (Basel)*, 2024,14(6):650.
- [6] Galli SJ, Tsai M, Piliponsky AM. The development of allergic inflammation. *Nature*, 2008,454(7203):445-454.
- [7] Wong A, Barg S, Leung A. Seasonal and perennial allergic conjunctivitis. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*, 2014,8(2):139-153.
- [8] Okano M, Hirahara K, Kiuchi M, et al. Interleukin-33-activated neuropeptide CGRP-producing memory Th2 cells cooperate with somatosensory neurons to induce conjunctival itch. *Immunity*, 2022,55(12):2352-2368.e7.
- [9] Ono SJ, Abelson MB. Allergic conjunctivitis: update on pathophysiology and prospects for future treatment. *J Allergy Clin Immunol*, 2005,115(1):118-122.
- [10] Huang CC, Yang W, Guo C, et al. Anatomical and functional dichotomy of ocular itch and pain. *Nat Med*, 2018,24(8):1268-1276.
- [11] Foreman JC. The skin as an organ for the study of the pharmacology of neuropeptides. *Skin Pharmacol*, 1988,1(2):77-83.
- [12] Madva EN, Granstein RD. Nerve-derived transmitters including peptides influence cutaneous immunology. *Brain Behav Immun*, 2013,34:1-10.
- [13] Springer J, Geppetti P, Fischer A, et al. Calcitonin gene-related peptide as inflammatory mediator. *Pulm Pharmacol Ther*, 2003,16(3):121-130.
- [14] Gupta S, Mehrotra S, Villalón C, et al. Effects of female sex hormones on responses to CGRP, acetylcholine, and 5-HT in rat isolated arteries. *Headache*, 2007,47(4):564-575.
- [15] Rosa AC, Fantozzi R. The role of histamine in neurogenic inflammation. *British J Pharmacology*, 2013,170(1):38-45.
- [16] Mobarakeh JI, Takahashi K, Sakurada S, et al. Enhanced antinociceptive effects of morphine in histamine H₂ receptor gene knockout mice. *Neuropharmacology*, 2006,51(3):612-622.
- [17] Marek - Jozefowicz L, Nedoszytko B, Grochocka M, et al. Molecular mechanisms of neurogenic inflammation of the skin. *Int J Mol Sci*, 2023,24(5):5001.
- [18] Takanami K, Kuroiwa M, Ishikawa R, et al. Function of gastrin-releasing peptide receptors in ocular itch transmission in the mouse trigeminal sensory system. *Front Mol Neurosci*, 2023,16:1280024.

- [19] Sun YG, Chen ZF. A gastrin-releasing peptide receptor mediates the itch sensation in the spinal cord. *Nature*, 2007, 448 (7154): 700-703.
- [20] Fukuda K, Ohbayashi M, Morohoshi K, et al. Critical role of IgE-dependent mast cell activation in a murine model of allergic conjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 124(4):827-833.e2.
- [21] Kubo M. Mast cells and basophils in allergic inflammation. *Curr Opin Immunol*, 2018, 54:74-79.
- [22] Wernersson S, Pejler G. Mast cell secretory granules: armed for battle. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14(7):478-494.
- [23] Ronconi CS, Issaho DC, Ejzenbaum F, et al. Brazilian guidelines for the monitoring and treatment of pediatric allergic conjunctivitis. *Arq Bras Oftalmol*, 2021, 85(4):415-425.
- [24] Mirza H, Schmidt VA, Derian CK, et al. Mitogenic responses mediated through the proteinase-activated receptor-2 are induced by expressed forms of mast cell alpha- or beta-tryptases. *Blood*, 1997, 90(10):3914-3922.
- [25] Hirakata T, Lee HC, Ohba M, et al. Dietary ω -3 fatty acids alter the lipid mediator profile and alleviate allergic conjunctivitis without modulating T_H2 immune responses. *FASEB J*, 2018, 33(3):3392-3403.
- [26] Wei CC, Kung YJ, Chen CS, et al. Allergic conjunctivitis-induced retinal inflammation promotes myopia progression. *eBioMedicine*, 2018, 28:274-286.
- [27] Tao ZY, Liu W, Chen Q, et al. Blocking Th2 signaling pathway alleviates the clinical symptoms and inflammation in allergic conjunctivitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2023, 64(10):30.
- [28] Fernandez A, Asbell P, Roy N. Emerging therapies targeting eosinophil-mediated inflammation in chronic allergic conjunctivitis. *Ocul Surf*, 2022, 26:191-196.
- [29] Noti M, Wojno ED, Kim BS, et al. Thymic stromal lymphopoietin-elicited basophil responses promote eosinophilic esophagitis. *Nat Med*, 2013, 19(8):1005-1013.
- [30] Noti M, Kim BS, Siracusa MC, et al. Exposure to food allergens through inflamed skin promotes intestinal food allergy through the thymic stromal lymphopoietin-basophil axis. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133(5):1390-1399.
- [31] Shi KJ, Lv Y, Zhao CQ, et al. Epithelial cell membrane perforation induces allergic airway inflammation. *Nature*, 2025, 645(8080):475-483.
- [32] Chen W, Chen SF, Yan CH, et al. Allergen protease-activated stress granule assembly and gasdermin D fragmentation control interleukin-33 secretion. *Nat Immunol*, 2022, 23(7):1021-1030.
- [33] Kimura M, Ando T, Kume Y, et al. A nerve-goblet cell association promotes allergic conjunctivitis through rapid antigen passage. *JCI Insight*, 2023, 8(21):e168596.
- [34] Guo C, Liu JH, Hao P, et al. The potential inhibitory effects of miR-19b on ocular inflammation are mediated upstream of the JAK/STAT pathway in a murine model of allergic conjunctivitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020, 61(3):8.
- [35] Chigbu DI, Karbach NJ, Abu SL, et al. Cytokines in allergic conjunctivitis: unraveling their pathophysiological roles. *Life (Basel)*, 2024, 14(3):350.
- [36] Adachi T, Alam R. The mechanism of IL-5 signal transduction. *Am J Physiol Cell Physiol*, 1998, 275(3):C623-C633.
- [37] Flori E, Cavallo A, Mosca S, et al. JAK/STAT inhibition normalizes lipid composition in 3D human epidermal equivalents challenged with Th2 cytokines. *Cells*, 2024, 13(9):760-781.
- [38] Shankar A, McAlees JW, Lewkowich IP. Modulation of IL-4/IL-13 cytokine signaling in the context of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*, 2022, 150(2):266-276.
- [39] Oetjen LK, Mack MR, Feng J, et al. Sensory neurons co-opt classical immune signaling pathways to mediate chronic itch. *Cell*, 2017, 171(1):217-228.e13.
- [40] Wilson SR, Nelson AM, Batia L, et al. The ion channel TRPA1 is required for chronic itch. *J Neurosci*, 2013, 33(22):9283-9294.
- [41] Chan LS, Robinson N, Xu L. Expression of interleukin-4 in the epidermis of transgenic mice results in a pruritic inflammatory skin disease: an experimental animal model to study atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*, 2001, 117(4):977-983.
- [42] Zheng T, Oh MH, Oh SY, et al. Transgenic expression of interleukin-13 in the skin induces a pruritic dermatitis and skin remodeling. *J Invest Dermatol*, 2009, 129(3):742-751.
- [43] FDA adverse event reporting system (FAERS) database. FDA, 2024-10-16. <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-adverse-event-reporting-system-faers-database>.
- [44] Suárez-Cortés T, Gonzalo A, Arana E, et al. Ophthalmic formulations for the treatment of allergic conjunctivitis and their effect on the ocular surface: a review of safety and tolerability assessments in clinical trials. *J Clin Med*, 2024, 13(22):6903.
- [45] Herrero-Vanrell R, Júdegui Presa I, Leceta Bilbao A, et al. Fundamental aspects and relevance of components in antihistamine eye drops. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2023, 33(6):431-438.
- [46] Marini MC, Berra ML, Girado F, et al. Efficacy and toxicity evaluation of bepotastine besilate 1.5% preservative-free eye drops vs olopatadine hydrochloride 0.2% bak-preserved eye drops in patients with allergic conjunctivitis. *Clin Ophthalmol*, 2023, 17:3477-3489.
- [47] O'Brien PJ, Siraki AG, Shangari N. Aldehyde sources, metabolism, molecular toxicity mechanisms, and possible effects on human health. *Crit Rev Toxicol*, 2005, 35(7):609-662.
- [48] Moghaddam AE, Gartlan KH, Kong L, et al. Reactive carbonyls are a major Th2-inducing damage-associated molecular pattern generated by oxidative stress. *J Immunol*, 2011, 187(4):1626-1633.
- [49] Clark D, Cavanagh B, Shields AL, et al. Clinically relevant activity of the novel RASP inhibitor reproxalap in allergic conjunctivitis: the phase 3 ALLEVIATE trial. *Am J Ophthalmol*, 2021, 230:60-67.
- [50] Starr C, Nichols K, Lang J, et al. The phase 3 INVIGORATE trial of reproxalap in patients with seasonal allergic conjunctivitis. *Clin Ophthalmol*, 2023, 17:3867-3875.
- [51] Singh P, Kumari S, Singh R. Intranasal curcumin and N-acetyl l-cysteine (NAC) attenuates dibutyl phthalate (DBP)-aggravated airway inflammation by targeting ferroptosis via nrf-2/GPx4-SLC7A11. *Environ Toxicol*, 2026[Online ahead of print]
- [52] Gupta A, Song MH, Youn DH, et al. Prolyl hydroxylase inhibition protects against murine MC903-induced skin inflammation by downregulating TSLP. *Front Immunol*, 2024, 15:1330011.
- [53] Hoehne CL, Overeem LH, Sanchez-Del-Rio M, et al. Decoding the long-term safety of anti-CGRP (receptor) mAbs: a meta-analysis and systematic review. *J Headache Pain*, 2026, 27(1):10-22.
- [54] Li J, Huang LP, Guo XY, et al. CGRP-targeted therapeutics formigraine: a clinical trial landscape analysis. *J Transl Med*, 2025, 23(1):1108.
- [55] Łacwik J, Kraik K, Laska J, et al. IL-31/33 axis in atopic dermatitis. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(20):10162.
- [56] Danto SI, Tsamandouras N, Reddy P, et al. Exploratory

pharmacodynamics and efficacy of PF-06817024 in a Phase 1 study of patients with chronic rhinosinusitis and atopic dermatitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2024,20(1):46.

[57] Miyasaka T, Kawakami K, Tanaka H, et al. ST2⁺ effector memory helper T cells are responsible for long-term asthma exacerbation leading to female-predominant airway inflammation. *Allergol Int*, 2026,75(1):121-133.

[58] Fursov N, Johnston E, Duffy K, et al. Generation and characterization of rat anti-mouse ST2L monoclonal antibodies. *Hybridoma (Larchmt)*, 2011,30(2):153-162.

[59] Pyare R, Shaikh N, Sen A, et al. JAK-STAT inhibitors in noninfectious uveitis - A review. *Indian J Ophthalmol*, 2025,73(6):807-815.

[60] Almerri S, Alshatti H, Ali YT, et al. JAK inhibitors in autoimmune ocular inflammatory diseases - A systematic review of case reports and series. *J Ophthalmic Inflamm Infect*, 2025,15(1):93-109.

[61] Dominguez D, Vaclaw S, McClard CK, et al. Successful use of upadacitinib, a selective JAK inhibitor, in the treatment of two cases of recalcitrant chronic uveitis. *J Ophthalmic Vis Res*, 2025,20:1-6.

[62] Huang ZH, Jiang Q, Chen JJ, et al. Therapeutic effects of upadacitinib on experimental autoimmune uveitis: insights from single-cell analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2023,64(12):28.

[63] Sakimoto T, Ishimori A. Anti-inflammatory effect of topical administration of tofacitinib on corneal inflammation. *Exp Eye Res*, 2016,145:110-117.

[64] Gordhan HM, Miller ST, Clancy DC, et al. Eyes on topical ocular disposition: the considered design of a lead Janus kinase (JAK) inhibitor that utilizes a unique azetidin-3-amino bridging scaffold to attenuate off-target kinase activity, while driving potency and aqueous solubility. *J Med Chem*, 2023,66(13):8929-8950.

[65] Kalangara JP, Vanijcharenkarn K, Chisolm S, et al. Neuropathic

pain and itch: mechanisms in allergic conjunctivitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2022,22(5):298-303.

[66] Stasi K, Alshare Q, Jain M, et al. Topical ocular TRPV1 antagonist SAF312 (libvatrep) demonstrates safety, low systemic exposure, and No anesthetic effect in healthy participants. *Transl Vis Sci Technol*, 2022,11(11):15.

[67] Thorsteinsdottir S, Stokholm J, Thyssen JP, et al. Genetic, clinical, and environmental factors associated with persistent atopic dermatitis in childhood. *JAMA Dermatol*, 2019,155(1):50-57.

[68] Xu Q, Li YP, Zhang X. Susceptibility genes for allergic conjunctivitis revealed by cross-tissue transcriptome-wide association study. *Exp Eye Res*, 2025,257:110444.

[69] Gao ML, Shi J, Xiao XL, et al. PD-1 regulation in immune homeostasis and immunotherapy. *Cancer Lett*, 2024,588:216726.

[70] Garcovich S, Maurelli M, Gisondi P, et al. Pruritus as a distinctive feature of type 2 inflammation. *Vaccines*, 2021,9(3):303.

[71] Fatima M, Slade H, Horwitz L, et al. Abnormal somatosensory behaviors associated with a gain-of-function mutation in TRPV3 channels. *Front Mol Neurosci*, 2022,14:790435.

[72] Steinhoff M, Ahmad F, Pandey A, et al. Neuroimmune communication regulating pruritus in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2022,149(6):1875-1898.

[73] Liu BY, Chen RX, Wang J, et al. Exploring neuronal mechanisms involved in the scratching behavior of a mouse model of allergic contact dermatitis by transcriptomics. *Cell Mol Biol Lett*, 2022,27(1):16.

[74] James ES, Harney S, Wordsworth BP, et al. PDCD1: a tissue-specific susceptibility locus for inherited inflammatory disorders. *Genes Immun*, 2005,6(5):430-437.

[75] He WF, Zheng JW, Huang BG, et al. Meibomian gland atrophy in children with allergic conjunctivitis. *Int J Ophthalmol*, 2025,18(5):832-839.