

去上皮角膜胶原交联术治疗圆锥角膜后影响角膜上皮愈合的相关因素分析

黄晓静 史沛艳 江音 赵灿 孙吉君 王婷

250021 济南大学 山东省医学科学院医学与生命科学学院 山东省眼科研究所 山东省眼科医院(黄晓静,现在山东省嘉祥县人民医院)

通信作者:王婷,Email:wt-ting@163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.08.014

【摘要】 背景 角膜胶原交联术(CXL)治疗圆锥角膜取得了良好的临床效果,去上皮 CXL 有利于角膜基质对核黄素的吸收而增强角膜胶原的交联强度,但增加了术后感染的发生概率和角膜上皮修复时间。了解并有效控制去上皮 CXL 后圆锥角膜上皮修复过程中的影响因素有重要的临床意义。目的 探讨圆锥角膜患者去上皮 CXL 术后角膜上皮修复的特征及影响上皮愈合时间的相关因素。方法 采用系列病例观察研究方法,收集 2013 年 9 月至 2015 年 9 月在山东省眼科医院拟行去上皮 CXL 的圆锥角膜患者 68 例 77 眼,记录患者的年龄、角膜曲率、角膜厚度、泪膜破裂时间(BUT)、直径 6 mm 区的角膜前表面散光度(Astig),并记录患者术后每日角膜上皮愈合情况。对愈合时间与上述各相关因素进行相关性分析及回归分析。结果 77 眼均行规范的去上皮 CXL,手术顺利。术眼角膜上皮愈合时间为 2~12 d,中位数为 5(4,6) d。患者年龄 16~36 岁,中位数为 22.00(18.00,25.00)岁;角膜最薄处厚度中位数为 436(412,470) μm ;最小角膜曲率(Kf)中位数为 47.40(44.70,50.45) D,最大角膜曲率(Ks)中位数为 52.10(49.00,54.55) D,平均角膜曲率(Km)中位数为 50.00(47.15,53.15) D;Astig 值中位数为 -3.30(-5.45,1.70) D。Spearman 秩相关分析显示,角膜上皮愈合时间与 BUT、最薄处角膜厚度均呈负相关(BUT: $r_s = -0.334, P = 0.003$;角膜厚度: $r_s = -0.417, P = 0.000$),与 Km、Kf 和 Ks 均呈正相关(Km: $r_s = 0.449, P = 0.000$;Kf: $r_s = 0.300, P = 0.008$;Ks: $r_s = 0.432, P = 0.000$),与年龄和 Astig 均无明显相关性(年龄: $r_s = 0.023, P = 0.845$;Astig: $r_s = -0.190, P = 0.098$)。采用多元线性回归分析研究因变量的独立因素。因为变量间存在多重共线性,因此采用岭回归的方法对模型进行校正。从偏回归系数正负可知 BUT、角膜厚度与角膜愈合时间均呈负相关(均 $P < 0.05$),Km、Kf 与角膜愈合时间均呈正相关(均 $P < 0.05$)。结论 去上皮角膜胶原交联术治疗圆锥角膜患者角膜厚度、Km、Kf、BUT 是角膜上皮修复的影响因素。

【关键词】 圆锥角膜/治疗;角膜基质/化学过程;胶原/化学过程;光化学疗法/方法;生物测量;上皮/角膜;胶原交联;创伤愈合

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目(81200726);山东省重点研发计划项目(2015GGH318010)

Affecting factors of corneal epithelial healing following de-epithelized corneal collagen cross linking in keratoconus patients Huang Xiaojing, Shi Peiyan, Jiang Yin, Zhao Can, Sun Jijun, Wang Ting

Shandong Eye Hospital, Shandong Eye Institute, Shandong Academy of Medical Institute of Medicine and Life Sciences, Jinan University, Jinan 250021, China (Huang XJ, now Jiexiang People's Hospital)

Corresponding author: Wang Ting, Email: wt-ting@163.com

【Abstract】 **Background** Corneal collagen cross-linking (CXL) shows good clinical effects for keratoconus, and de-epithelized CXL appears to be benefit to the distribution and absorption of riboflavin in cornea stroma. However, de-epithelization of CXL will increase the infective risk and corneal healing time. It is very important to understand and control the affecting factors of corneal repair after de-epithelization of CXL. **Objective** This study was to evaluate the characteristics of corneal epithelial repair and analyze the relevant factors affecting corneal healing time after de-epithelized CXL. **Methods** A series-cases observational study was performed. De-epithelized CXL was performed on 77 eyes of 68 keratoconus patients in Shandong Eye Hospital from September 2013 to September 2015 under the approval of Ethic Committee of this hospital and informed consent of each patient. The age, corneal curvature, corneal thickness, breakup time of tear film (BUT), corneal front astigmatism (Astig) and epithelial healing time of the patients were recorded after surgery. The correlations between corneal epithelium healing time and above-mentioned factors were analyzed. **Results** De-epithelized CXL was smoothly finished in all the eyes. The

corneal epithelium healing time was 2–12 days after surgery, with the average healing time 5 (4, 6) days. The mean age, thickness at corneal thinnest point, minimal cornea curvature (Kf), maximal corneal curvature (Ks), corneal average curvature (Km) and Astig was 22.00 (18.00, 25.00) years, 436 (412, 470) μm , 47.40 (44.70, 50.45) D, 52.10 (49.00, 54.55) D, 50.00 (47.15, 53.15) D and -3.30 (-5.45, 1.70) D, respectively. Spearman rank correlation analysis showed significant negative correlations between corneal epithelium healing time and BUT or the thickness at corneal thinnest point (BUT; $r_s = -0.334, P = 0.003$; corneal thickness; $r_s = -0.417, P = 0.000$), and the significant positive correlations were found between corneal epithelium healing time and Km, Kf and Ks (Km; $r_s = 0.449, P = 0.000$; Kf; $r_s = 0.300, P = 0.008$; Ks; $r_s = 0.432, P = 0.000$). There were no considerable correlations between corneal epithelium healing time and age or Astig (age; $r_s = 0.023, P = 0.845$; Astig; $r_s = -0.190, P = 0.098$). Multiple linear regression analysis were carried out to study the dependent variable and independent factors. Because of the multiple co-linearity between variables, this paper corrects the model by using ridge regression. There is significant negative correlation between BUT, corneal thickness and corneal healing time, respectively (both at $P < 0.05$), corneal curvature Km and Kf is positively correlated with corneal healing time (both at $P < 0.05$).

Conclusions The corneal thickness, Kf, Km, as well as BUT are influencing factors of epithelial healing after CXL.

[Key words] Keratoconus/therapy; Corneal stroma/chemistry; Collagen/chemistry; Photochemotherapy/methods; Biometry; Epithelium/cornea; Collagen cross-linking; Wound healing

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81200726); Key R&D Project of Shandong Province (2015GGH318010)

圆锥角膜是一种非炎性、进展性、双眼不对称发病的病变,以角膜局部扩张、薄变及曲率逐渐变大为特征,研究表明中国圆锥角膜的患病率为 0.1% ~ 0.5%^[1]。近年来,角膜胶原交联术 (corneal collagen cross-linking, CXL) 已逐渐应用于圆锥角膜、角膜扩张性疾病、感染性角膜炎、角膜溃疡等多种角膜疾病的治疗,并取得了良好的临床效果^[2]。研究显示, CXL 治疗圆锥角膜后 2 ~ 10 年可使角膜生物力学具有持久的稳定性,为圆锥角膜患者提供了一个新的治疗选择^[3-4]。CXL 利用紫外光诱导胶原蛋白糖基化,增强角膜基质强度,使蛋白变粗、变硬的特性,以提高角膜的刚性^[5]。但是由于角膜上皮层阻碍角膜基质对核黄素的吸收和均匀弥散的问题,故传统的 CXL 需要刮除角膜上皮来满足紫外线的照射幅度^[6]。我们在临床工作中采用了去除角膜上皮的 CXL,术后患者角膜上皮的修复时间长短不一,但其过程均较正常角膜缓慢。关于 CXL 治疗圆锥角膜后角膜上皮的修复过程及其影响因素值得关注。本研究对 CXL 治疗圆锥角膜后患者角膜上皮的修复时间及影响因素进行分析,为 CXL 治疗圆锥角膜的临床应用提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采取系列病例观察方法,纳入 2013 年 9 月至 2015 年 9 月在山东省眼科医院拟行规范 CXL 治疗的圆锥角膜患者 68 例 77 眼,其中男 49 例 55 眼,女 19 例 22 眼;患者年龄 16 ~ 36 岁,中位数为 22.00 (18.00, 25.00) 岁。患者治疗前均检查裸眼视力和最佳矫正视力,接受验光、裂隙灯显微镜检查、眼压测量、角膜 OCT (Optovue iVue OCT) 扫描、角膜地形图 (鹰视眼前

节分析系统 ALLEGRO Oculyzer) 检查和眼底照相。纳入标准:(1) 根据 Rabinowitz 的标准符合临床期圆锥角膜诊断:有屈光不正病史,最佳矫正视力 < 1.0 ; (2) 裂隙灯显微镜检查有下列体征中至少 1 项者:角膜基质薄变、锥形膨隆、Fleischer 环、Vogt 线、角膜瘢痕; (3) 角膜地形图检查显示角膜前表面曲率 > 47 D, 角膜中心上方、下方 3 mm 处屈光度差值 > 3 D, 双眼角膜中央前表面屈光度差值 > 1 D^[7]; (4) 参照文献[8]中描述的 Pentacam 软件分析 7 个角膜前表面形态学参数,如角膜地形图检查角膜表面不规则指数 (index of surface variance, ISV)、圆锥角膜指数 (keratoconus index, KI) 等指标 (由软件内部的专利公式自动完成分级) 给出典型圆锥角膜的分级为 1 ~ 4 级。排除标准:有眼部手术史 (准分子激光角膜手术除外)、角膜外伤史或其他眼病史。本研究过程符合赫尔辛基宣言,并经山东省眼科医院医学伦理委员会审核批准,治疗前向患者详细介绍治疗过程和目的,每例患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 手术方法 治疗前 3 d 用质量分数 0.5% 左氧氟沙星滴眼液 (可乐必妥, 日本参天制药株式会社) 点眼,治疗前 1 h 生理盐水冲洗结膜囊 2 次。治疗前 30 分钟术眼用质量分数 1% 硝酸毛果芸香碱滴眼液 (山东博士伦福瑞达公司) 点眼 3 次,以缩小瞳孔。患者取仰卧位,双眼向上直视。质量分数 0.5% 盐酸丙美卡因滴眼液 (美国爱尔康公司) 点眼 3 次行术眼表面麻醉,置开睑器,去除 9 mm 区域的中央角膜上皮,将质量分数 0.1% 核黄素溶液溶于体积分数 20% 右旋糖酐 T-500 溶液中作为光敏剂,每 1 ~ 3 分钟点眼 1 次,持续 30 min,保持角膜表面溶液均匀覆盖,用裂隙灯显微镜钴蓝光观察前房的黄色闪辉。使用紫外线交联加

固仪(UV-X illumination system version,美国 Avedro 公司)发射紫外光以照射角膜,波长为(370±5) nm,照射量为 3.0 mW/cm²,照射角膜 30 min,期间每 2 分钟核黄素/右旋糖酐点眼 1 次。治疗结束后,妥布霉素地塞米松眼膏(美国爱尔康公司)涂眼,并配戴浸有质量分数 0.3% 氧氟沙星的角膜接触镜^[9]。治疗后用妥布霉素地塞米松滴眼液点眼,每日 4 次,逐渐改为低质量浓度氟米龙滴眼液点眼,每日 4 次,4 周后减量停药;用普拉洛芬滴眼液点眼,每日 2 次;左氧氟沙星滴眼液点眼,每日 4 次,共 2 周。每日裂隙灯显微镜下观察角膜上皮愈合情况。

1.2.2 观察指标 治疗前用荧光素钠眼科检测试纸检测泪膜破裂时间(breakup time of tear film, BUT)(天津精明新技术开发有限公司);采用 ALLEGRO Oculyzer 眼前节分析系统检测前角膜曲率;采用 Optovue iVue OCT 检测角膜厚度,采用 ODM-2300A/B 超声诊断仪(天津迈达医学科技有限公司)测量眼轴长度;治疗后用裂隙灯显微镜及 Optovue iVue OCT 观察角膜上皮的愈合情况及时间,分析上述观察指标与角膜上皮愈合的关系。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计学软件进行统计分析。首先对数据进行预处理,即标准化处理。年龄、BUT、前角膜曲率、角膜厚度、角膜前表面散光度(corneal front astigmatism, Astig)等检测指标的数据资料经 Shapiro-Wilk 检验不满足正态性分布,用 $M(Q_1, Q_3)$ 进行表达。采用 Spearman 秩相关法分析上述因素与角膜上皮愈合时间的关系,对相关系数进行假设检验。筛选出有相关性的变量,以角膜愈合时间为因变量,相关影响因素为自变量进行多元线性回归分析,采用进入法评估角膜上皮愈合的独立影响因素,并对回归方程和偏回归系数进行假设检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。因为变量间存在多重共线性,因此采用岭回归的方法对模型进行校正。

2 结果

2.1 患者一般情况

裂隙灯显微镜下可见,圆锥角膜胶原交联治疗后 1 d,患者角膜基质水肿,角膜上皮层缺损;治疗后 2 d,可见患者角膜上皮层,但仍较薄(厚度<34 μm),可见基底膜(图 1)。患者角膜上皮愈合时间为 2~12 d,中位数 5(4,6) d。角膜最薄处厚度为 436(412,470) μm;最小角膜曲率(Kf)值为 47.40(44.70,50.45) D,最大角膜曲率(Ks)值为 52.10(49.00,54.55) D,平均角膜

曲率(Km)值为 50.00(47.15,53.15) D,6 mm 区域内平均 Astig 值为 -3.30(-5.45,1.70) D。

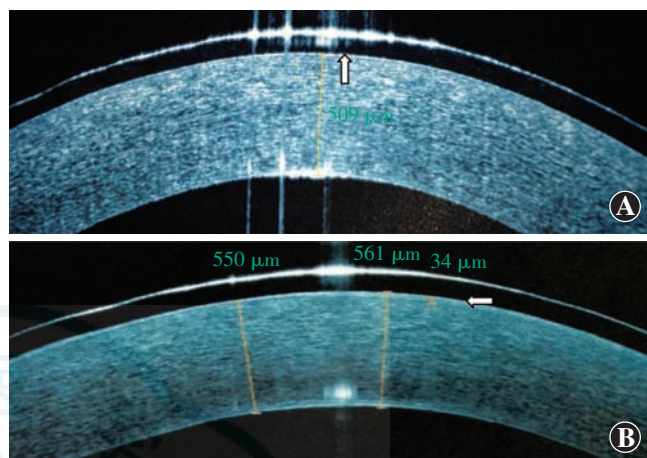


图 1 裂隙灯显微镜下观察圆锥角膜胶原交联治疗后患者角膜上皮愈合情况 A:治疗后 1 d,患者角膜基质水肿,角膜上皮层缺损(箭头) B:治疗后 2 d,可见患者角膜上皮层(箭头),但仍较薄(厚度<34 μm),可见基底膜

2.2 角膜愈合时间与年龄、前表面 Astig 值、BUT、前表面曲率以及角膜厚度的关系

Spearman 秩相关分析显示,角膜愈合时间与年龄、前表面 Astig 值均无明显相关性(年龄: $r_s=0.023$, $P=0.845$; Astig: $r_s=-0.190$, $P=0.098$);角膜愈合时间与 BUT、最薄处角膜厚度均呈负相关(BUT: $r_s=-0.334$, $P=0.003$;角膜厚度: $r_s=-0.417$, $P=0.000$);角膜愈合时间与 Km、Kf 和 Ks 均呈正相关(Km: $r_s=0.449$, $P=0.000$; Kf: $r_s=0.300$, $P=0.008$; Ks: $r_s=0.432$, $P=0.000$),模型的拟合度指标 R^2 为 0.430 3,即进入模型的变量能够解释角膜愈合时间总变异的 43.03% ($F=10.730$, $P<0.001$)。

多元回归分析显示,愈合时间 = $-0.248 \times \text{BUT} - 0.286 \times \text{最薄处角膜厚度} - 0.920 \times \text{Kf} - 0.615 \times \text{Ks} + 1.715 \times \text{Km}$,因角膜曲率 Kf 和 Ks 的系数均为负,对各变量进行多重共线性检验时,发现方差膨胀因子(variance inflation factor, VIF)大于 10,说明变量之间确实存在多重共线性(表 1)。对原多元线性回归方程进行岭迹分析,从直观上可见,在岭参数 $k=0.2$ 附近回归参数基本趋于稳定,同时可以运行相应的程序得到不同准则下岭参数的选择值(图 2)。按照修正的 HKB 准则、L-W 准则和 GCV 最小值准则得到岭参数 k 的最优值分别为 0.430 212 1、4.306 694 和 0.208 9,按照 L-W 准则得到的岭参数 $k=4.306 694$ 时的岭回归方程为: $y = -0.260 1 \times \text{BUT} - 0.300 6 \times \text{角膜厚度} + 0.304 8 \times \text{K1} + 0.118 1 \times \text{K2} + 0.436 3 \times \text{KM}$,在消除多重共线性得到的

岭回归方程中,角膜曲率 K1 和 K2 的系数均为正。因此,BUT、最薄处角膜厚度与角膜愈合时间均呈负相关

(均 $P < 0.05$), Km、Kf 与角膜愈合时间均呈正相关(均 $P < 0.05$)。

表 1 多元线性回归系数表

	标准化系数		<i>t</i>	<i>P</i>	95.0% CI		共线性统计量	
	β	标准误差			下限	上限	容差	VIF
常量	0.000	0.089	0.000	0.999	-0.900	13.707		
BUT	-0.248	0.092	-2.693	0.009	-0.383	-0.062	0.943	1.058
角膜厚度	-0.286	0.096	-2.966	0.004	-0.024	-0.005	0.865	1.157
Kf	-0.920	0.299	-3.066	0.003	-0.656	-0.142	0.089	11.205
Ks	-0.615	0.396	-1.554	0.125	-0.510	0.060	0.051	19.495
Km	1.715	0.613	2.799	0.007	0.218	1.269	0.021	46.796

注:CI:可信区间;VIF:方差膨胀因子;BUT:泪膜破裂时间;Kf:最小角膜曲率;Ks:最大角膜曲率;Km:平均角膜曲率

3 讨论

CXL 是目前公认的能阻止或延缓圆锥角膜病情进展的治疗方法,近年来在中国逐步开展,临床效果良好^[10]。研究发现去上皮 CXL 治疗后由于眼表损伤导致角膜上皮愈合时间明显延长,其修复过程是角膜上皮细胞、基质成纤维细胞、神经细胞、泪腺、炎症细胞细胞外基质的共同作用^[11]。去上皮 CXL 后上皮愈合延缓容易导致角膜基质混浊,影响术后视力,严重者甚至出现角膜基质溶解,增加术后感染的风险。

本研究中分析了去上皮 CXL 后角膜上皮愈合的多种影响因素,结果发现 CXL 后圆锥角膜患者角膜上皮的愈合时间受患者角膜厚度、前角膜曲率以及泪膜稳定情况等因素的影响,而患者的年龄和 Astig 对角膜愈合时间无明显影响。

3.1 角膜曲率对 CXL 术后角膜上皮愈合的影响

角膜基质层是保持角膜生物力学稳定的主要结构,其结构发生异常可引起圆锥角膜。研究发现,圆锥角膜患者的角膜曲率明显高于正常人^[12]。研究表明,圆锥角膜患者角膜基质中胶原纤维呈现 20°/160°的角度分布,而不是沿垂直和水平径向分布^[13],可出现板层间和/或板层内滑脱,导致角膜变薄,角膜曲率增加^[5]。激光扫描共焦显微镜下显示,圆锥角膜患者角膜基质层内角膜细胞呈不规则排列,前部的基质细胞核发生异常,角膜基质和 Descemet 膜全层皱褶。角膜基质具有维持细胞间黏附并参与营养物质和氧气转运的作用^[13],角膜基质中的基膜聚糖也可通过调节角膜基质的组装来促进角膜上皮的愈合^[14],故角膜基质的异常改变越明显,角膜上皮的营养受到的影响越大,其向缺损区的移行和修复就越困难,这可能是角膜曲率的异常增加对角膜上皮愈合产生影响的主要原因。本研究发现前角膜曲率(包括 Kf、Km)与角膜愈合时间呈正相关,即前角膜曲率越大,角膜愈合时间越长,也间接证实

了角膜基质结构的异常对角膜上皮的愈合有较大影响。

3.2 角膜厚度对角膜上皮愈合的影响

角膜变薄是圆锥角膜的特征性改变,可能是由角膜细胞凋亡和胶原溶解所致^[15]。Kenney 等^[16]研究发现,圆锥角膜中过氧化氢酶、胶原酶等蛋白异常表达,而造成基质胶原降解,角膜变薄,导致前部角膜基质中胶原纤维出现压缩和丢失,胶原板层的数量下降,角膜上皮层也表现为基底细胞变性、上皮破裂以及上皮细胞内生至前弹力层,这些基底膜的改变也影响了角膜上皮的再生^[17-18]。去上皮 CXL 需刮除角膜上皮,进一步导致角膜变薄,甚至损伤基底膜,导致各种炎性因子的释放。本研究发现,角膜厚度与角膜上皮愈合时间呈负相关,角膜越薄,角膜上皮愈合时间越长。由此推测,角膜越薄,角膜中组织成分的丢失现象越严重,同时各种胶原酶的异常表达也影响角膜上皮的营养和再生。

3.3 BUT 对角膜上皮愈合的影响

泪膜与角膜上皮正常结构的维持、上皮细胞代谢和营养以及角膜曲率的保持关系非常密切。睁眼时,泪膜层为角膜上皮提供氧气及营养成分,泪液中的水性泪液层含有 80 多种蛋白质,其中生长因子类、神经肽类参与正常眼表面上皮细胞的代谢与更新以及损伤愈合反应,促进角膜损伤的愈合^[19]。研究表明,泪腺可分泌表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF), EGF 在角膜上皮创伤修复过程中发挥促进作用^[20],圆锥角膜患者泪液中乳铁蛋白、分泌型免疫球蛋白 A 含量降低,并且与角膜曲率呈负相关^[11]。由此可见,泪膜的质量与圆锥角膜的严重程度有关。泪膜在眼表面形成了第一道防御和修复体系,而圆锥角膜患者 BUT 缩短导致泪膜不稳定,角膜上皮的修复将相对延长。本研究发现,患者的 BUT 与角膜上皮愈合时间呈负相关,也证实了该观点。

综上所述,圆锥角膜患者角膜上皮的愈合时间与角

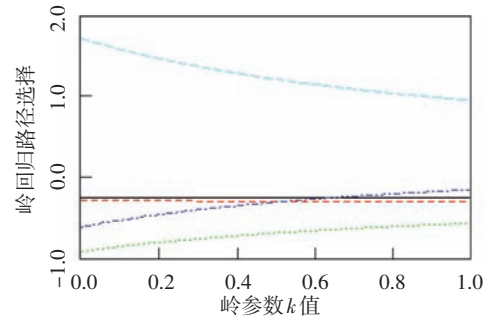


图 2 岭迹图 在岭参数 $k=0.2$ 附近回归参数基本趋于稳定

膜曲率、角膜厚度以及患者的泪膜稳定性有明确的相关性。圆锥角膜患者的角膜上皮、基质层,甚至泪膜层的变化导致去上皮 CXL 后角膜上皮的修复延迟。严重的圆锥角膜患者行去上皮 CXL 需关注治疗后上皮的愈合情况,及早干预治疗,避免严重并发症的发生。本研究属于小样本量的系列病例观察研究,其研究结果有待大样本量的临床研究加以验证,以进一步探讨 CXL 的优缺点,完善该治疗方案。

参考文献

- [1] 谢立信. 临床角膜病学[M]. 北京:人民卫生出版社,2014:117.
- [2] 张晶,郑燕,刘倩,等. 快速跨上皮核黄素-紫外光角膜胶原交联治疗圆锥角膜的临床疗效和安全性评价[J]. 中华实验眼科杂志,2016,34(2):160-165. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.02.014.
Zhang J, Zheng Y, Liu Q, et al. Therapeutic effect and safety of accelerated transepithelial riboflavin-ultraviolet corneal collagen crosslinking for keratoconus [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2016, 34(2): 160-165. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.02.014.
- [3] de Bernardo M, Capasso L, Lanza M, et al. Long-term results of corneal collagen crosslinking for progressive keratoconus [J]. J Optom, 2015, 8(3):180-186. DOI:10.1016/j.optom.2014.05.006.
- [4] Raiskup F, Theuring A, Pillunat LE, et al. Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in progressive keratoconus: ten-year results [J]. J Cataract Refract Surg, 2015, 41(1):41-46. DOI:10.1016/j.jcrs.2014.09.033.
- [5] 王明旭. 不规则散光诊断与治疗[M]. 北京:科学出版社,2009:161-163.
- [6] Prausnitz MR, Noonan JS. Permeability of cornea, sclera, and conjunctiva: a literature analysis for drug delivery to the eye [J]. J Pharm Sci, 1998, 87(12):1479-1488.
- [7] McParland M. The case for conducting clinical research in contact lens practice [J]. Cont Lens Anterior Eye, 1999, 22(2):42-48.
- [8] Kanellopoulos AJ, Asimellis G. Revisiting keratoconus diagnosis and progression classification based on evaluation of corneal asymmetry indices, derived from Scheimpflug imaging in keratoconic and suspect cases [J]. Clin Ophthalmol, 2013, 7:1539-1548. DOI:10.2147/OPHT. S44741.
- [9] 庞旭,彭秀军. 紫外光/核黄素角膜交联术后角膜上皮去雾状混浊的研究进展[J]. 转化医学杂志,2013,2(2):117-120,124. DOI:10.3969/j.issn.2095-3097.2013.02.017.
- [10] 林志荣,吴护平,罗顺荣,等. 离子电渗介导的跨上皮角膜交联治疗较薄型圆锥角膜的早期疗效观察[J]. 中华眼科杂志,2015,51(9):677-682. DOI:10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2015.09.008.
Lin ZR, Wu HP, Luo SR, et al. Transepithelial iontophoresis corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus: one year results [J]. Chin J Ophthalmol, 2015, 51(9):677-682. DOI:10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2015.09.008.
- [11] Lei Z, 刘丹宁. 关注泪液蛋白质组学研究在眼表疾病中的临床意义和应用[J]. 中华实验眼科杂志,2016,34(2):97-102. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.02.001.
Lei Z, Liu DN. Paying attention to proteomics of human tear: clinical significance and application in ocular surface diseases [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2016, 34(2):97-102. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.02.001.
- [12] 刘祖国,谢玉环,张梅. 正常人角膜前后表面地形及全角膜厚度的研究[J]. 中华眼科杂志,2001,37(2):125-128.
Liu ZG, Xie YH, Zhang M. Corneal topography and pachymetry in normal eyes [J]. Chin J Ophthalmol, 2001, 37(2):125-128.
- [13] 王明旭. 圆锥角膜与角膜膨隆——预防、诊断和处理[M]. 王小兵,译. 北京:科学出版社,2012:2-20.
- [14] 玄猛. 角膜基质蛋白研究进展[J]. 中华实验眼科杂志,2015,33(11):1043-1047. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.11.017.
Xuan M. Recent advances in corneal stroma protein studies [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2015, 33(11):1043-1047. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.11.017.
- [15] 王小强,邹留河,金涛,等. 圆锥角膜中细胞凋亡及 Fas-L 蛋白的表达[J]. 眼科研究,2008,26(1):53-56.
Wang XQ, Zhou LH, Jin T, et al. Apoptosis in keratoconus and its relevance to the expression of Fas-L protein [J]. Chin Ophthalm Res, 2008, 26(1):53-56.
- [16] Kenney MC, Chwa M, Atilano SR, et al. Increased levels of catalase and cathepsin V/L2 but decreased TIMP-1 in keratoconus corneas: evidence that oxidative stress plays a role in this disorder [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2005, 46(3):823-832. DOI:10.1167/iovs.04-0549.
- [17] Smolek MK, Beekhuis WH. Collagen fibril orientation in the human corneal stroma and its implications in keratoconus [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1997, 38(7):1289-1290.
- [18] Reinstein DZ, Aslanides IM, Silverman RH, et al. Epithelial and corneal 3D ultrasound pachymetric topography post excimer laser surgery [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1994, 35(4):1739.
- [19] Alanazi SA, Almubrad T, AlIbrahim AI, et al. Ultrastructure organization of collagen fibrils and proteoglycans of stingray and shark corneal stroma [J/OL]. J Ophthalmol, 2015, 2015:686914 [2016-10-10]. http://dx.doi.org/10.1155/2015/686914. DOI:10.1155/2015/686914.
- [20] 陈国玲,吴欣怡. 角膜上皮细胞屏障及创伤愈合的调节[J]. 中国实用眼科杂志,2005,23(5):445-449.

(收稿日期:2016-12-19)

(本文编辑:尹卫靖 张宇)

读者·作者·编者

本刊对来稿中作者署名的著录要求

作者向本刊投稿时署名应符合以下条件:(1)参与课题的选题和实验设计,参与实验资料的收集、分析和论证。(2)参与论文的起草或能够对论文中的方法学或关键部分进行修改。(3)能对审稿专家和编辑提出的修改意见进行核修,能够答疑并承担责任。仅参与筹得资金或收集资料者以及仅对科研小组进行一般管理者均不宜署名为作者。文中如有外籍作者,应附外籍作者亲笔签名在本刊发表的同意函。集体署名的文章应于题名下列出署名单位,于文末列出论文整理者的姓名,并须明确该文的主要责任者。

作者署名的名次应按对论文贡献大小顺序排列于文题下方,每篇论文须列出通信作者1名。如无特殊约定,则视第一作者为通信作者。作者(包括通信作者)的署名及其排序应在投稿前由所有研究者共同讨论确定,在编排过程中不宜变更或增减,尤其是通信作者和前三名作者,若确需变动者须提供所有署名作者的签名同意函并出示单位证明。有英文文题的论著和综述应有全部作者姓名的汉语拼音,列于英文文题之下。

(本刊编辑部)