

· 综 述 ·

角膜损伤修复与基质重塑的研究进展

袁检宝 综述 李霞 审校

530021 南宁, 广西医科大学第一附属医院眼科

通信作者: 李霞, Email: lixiagmu066@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.04.018

【摘要】 角膜基质是角膜的主要组成部分。角膜基质透明性的维持包括角膜基质内胶原薄板的整齐排列及角膜基质细胞外基质 (ECM) 具有合适的蛋白聚糖。角膜发育中, 神经嵴细胞和 Keratoblasts 分化成角膜基质细胞, 合成高水平的胶原蛋白和蛋白聚糖。角膜基质胶原纤维的产生与组装需要一系列细胞内外成分的参与。组装而成的胶原纤维沉积于 ECM, 合成小的纤维束, 之后再形成特殊组织中更大的结构。角膜损伤修复过程是由多种细胞及细胞因子在时间、空间上高度协调而完成的, 角膜基质细胞表型的改变和角膜基质 ECM 的重塑是该过程中两大重要步骤。目前, 角膜屈光手术在世界范围内广泛开展, 虽然大多数角膜屈光手术是顺利的, 但角膜基质重塑过程中形成的基质混浊是屈光手术后视力损伤及视觉质量下降的主要原因。理解角膜损伤后基质重塑的过程, 对探寻减少角膜混浊形成的方法具有重要意义。本文就角膜基质结构及其合成与组装、角膜损伤修复中基质重塑的病理生理过程以及角膜屈光手术后基质的重塑进行综述。

【关键词】 角膜基质; 角膜损伤修复; 基质重塑; 屈光手术

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81060076、81360144); 教育部留学回国人员科研启动基金项目 (2010-1561)

Advances in corneal wound healing and stroma remodeling Yuan Jianbao, Li Xia

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

Corresponding author: Li Xia, Email: lixiagmu066@163.com

[Abstract] Stroma is the major part of cornea. The factors maintain corneal stroma transparency include the ultrastructural anatomy and physiology of the cornea and its cellular and extracellular components. During corneal development, neural crest cells and keratoblasts differentiate into keratocytes, which synthesize high levels of collagen and proteoglycans. The production and assembly of collagen fibers need a series of intracellular and extracellular components. The assembled collagen fibers deposit in ECM, assemble into high-order structures to synthesize small fiber bundles, and then form a larger structure in a particular tissue. Corneal wound healing is completed in highly coordinate by various cells and cytokines in time and space. The keratocytes phenotype changes and the remodeling of corneal stroma ECM are two important factors in this process. Corneal refractive surgery are carried out in the worldwide, although most corneal refractive surgery are successful, But the stromal opacity formed during the remodeling of corneal stroma is the most important cause of visual impairment and visual quality decline after refractive surgery. Well understanding the course of stroma remodeling after corneal injury, is meaningful for the exploration of decreasing corneal opacity formation. In this paper, the corneal stroma structure and its synthesis and assembly, the pathophysiological process of stroma remodeling in corneal wound healing and after corneal refractive surgery were reviewed.

[Key words] Corneal stroma; Corneal wound healing; Stroma remodeling; Refractive surgery

Fund program: National Natural Science foundation of China (81060076, 81360144); Scientific Research Foundation for the Returned Overseas Chinese Scholars, State Education Ministry (2010-1561)

角膜基质是角膜的主要组成部分, 也是角膜机械力学维持角膜形态及弯曲度的主要提供者, 它包括与角膜表面平行排列的胶原薄板、扁平生长于其中的角膜细胞及蛋白聚糖。各种眼外伤及不同类型的角膜屈光手术都会造成角膜基质的损伤。虽然大部分的角膜屈光手术是顺利的, 但角膜基质混浊的形成

是屈光手术后视力损伤及视觉质量下降的主要原因之一, 而角膜基质混浊的形成是角膜基质损伤修复相关的术后并发症。经过适当的愈合, 角膜基质可以精确重塑, 形成排列整齐的胶原薄板, 使角膜基质具有透明性及少量的新生血管化^[1]。深入理解角膜基质的组装及角膜损伤修复中基质重塑的病理生理

过程,对于我们探寻减少角膜基质纤维化和新生血管化的治疗手段具有重要的临床意义。本文就角膜基质组装及损伤修复中基质重塑的研究进展做一综述。

1 角膜基质的结构及其合成与组装

1.1 角膜基质的基本结构和维持透明性的因素

角膜基质层由角膜基质细胞及以 I 型胶原为主的细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 组成^[2], 约占角膜厚度的 90%^[3]。角膜基质的主要结构特征是胶原纤维致密、有序地排列, 折射和传递透射光给晶状体及视网膜^[4]。胶原纤维均匀分布, 直径较小 (约 25 nm)^[5]。纤维组织规则排列成束或纤维。角膜基质层中央约有 200 层胶原纤维束薄板^[6]。人角膜胶原纤维束薄板宽 0.2 mm, 厚 2 μ m。

维持角膜基质透明性的因素包括: (1) 角膜基质内的胶原薄板排列整齐, 与角膜表面平行, 角膜细胞扁平生长于其中。角膜基质中所含胶原纤维为 I 型及 V 型, 它们的直径为 30 ~ 35 nm。胶原薄板由这些胶原纤维束构成。平行排列的胶原薄板对进入眼的光线进行折射, 同时减少散射, 这也是角膜基质具有透明性的原因之一; (2) 角膜基质层的 ECM 具有合适的蛋白聚糖^[7]。角膜基质层的结构特点提供了其透明性所需的分子基础, 因此调节角膜基质 ECM 组装对形成及维持角膜透明度至关重要。

1.2 发育过程中角膜基质的组装

在鸟类角膜基质发育中, 在神经嵴细胞分化为角膜基质细胞之前, 角膜上皮细胞分泌一种细胞基质作为初级基质。Keratoblasts 是合成胚胎角膜基质分子成分的主要细胞, 之后继续增生, 分化为角膜基质细胞。角膜细胞增生缓慢, 合成高水平的胶原蛋白和蛋白聚糖^[8]。角膜基质之后继续发育, 基质细胞通过延伸丝状伪足来维持远部胶原纤维的组装。出生后的角膜继续发育至完全透明。在鸡的角膜基质发育中, 胶原原纤维出现在胶原基质细胞表面的小凹槽中, 在细胞表面折叠后, 随着细胞表面的收缩而融合为大的细胞表面间隔, 使纤维束在其中合并为薄片层。角膜基质细胞及其产物以近似彼此垂直的角度排列, 形成的细胞表面间隔也是沿着这 2 个轴, 即 90°彼此对齐。此外, 细胞及细胞外基质均存在垂直排列现象^[9]。

1.3 角膜基质组装的调节

角膜基质的初期构建即是胶原纤维的产生。胶原纤维的产生与组装包括一系列细胞内与细胞外成分的参与。胶原前质由 3 种多肽类物质经合成、羟化、糖化后在糙面内质网被组装折叠而成^[5], 后被高尔基体包装, 通过细胞内特殊的拉长的胞内运输小体与细胞分泌物一起运送到细胞外。胶原纤维分子的组装是通过与不同的纤维合成胶原蛋白、富含小白胺酸蛋白多糖和螺旋纤维结合胶原蛋白 3 种 ECM 组分相互作用调节的。这些蛋白相互作用的控制开始于细胞间间隔及多肽传递期间。观察先天性角膜基质营养障碍的鼠模型发现, 细胞外成分的合成与分泌也受内质网状态的影响^[10]。胶原纤维的组装需要胶原前质的 N 端与 C 端在分泌后移除。胶原蛋白分子通过周期性的连接模式组装入有条纹的初原纤维。这些初原纤维

是不成熟的纤维, 长度很短 (4 ~ 12 μ m), 直径小且均匀 (约为 20 nm)。成熟组织中的胶原纤维功能上是连续的, 它们长度很长以至于无法测量, 根据组织分布及发育阶段的不同, 纤维直径在 20 ~ 500 nm^[11]。成熟纤维的组装是通过胶原前质尾对尾及与周边联合实现的。

胶原前质被加工后变为胶原蛋白, 随后胶原蛋白组装入与角膜基质细胞表面相联系的初原纤维, 成为胶原纤维, 一旦初原纤维沉积于 ECM, 组装入高阶结构后便出现一系列被分割的微域。细胞外空间中高阶微域的建立, 为成纤维细胞在 ECM 组装中发挥控制作用提供了基础^[5]。

2 角膜损伤修复中基质重塑的病理生理过程

角膜损伤修复是一系列的动态级联反应过程, 包括角膜基质细胞由静止态变为激活态 (转化为成纤维细胞与肌成纤维细胞)、细胞因子的释放、ECM 的异常沉积等。角膜损伤修复是由多种细胞及细胞因子在时间、空间上高度协调而完成的^[12], 具有修复角膜创伤、感染、手术损伤和恢复正常组织的功能^[13], 角膜前弹力层以下缺损时, 修复后期由角膜基质细胞分泌的胶原或成纤维细胞填充, 并进行基质重塑。角膜损伤后基质重塑不仅发生在对角膜基质细胞造成直接损伤的多种屈光手术中, 还发生在各种物理、化学因素所导致的角膜上皮损伤或缺失中。这种损伤可引起上皮细胞和/或眼泪中主要炎症细胞因子白细胞介素 (interleukin, IL)-1 α 和 IL-1 β 的释放^[14], 它通过 Fas/Fas 配体系统引起快速凋亡, 而后主要是前角膜细胞坏死。角膜基质细胞表型的改变和角膜基质 ECM 的重塑是角膜基质损伤修复过程中两大重要步骤。

2.1 角膜基质细胞的表型改变

角膜损伤后上皮基底膜的破坏导致角膜上皮-基质间相互作用, 引起角膜细胞表型和基质环境的改变。首先, 当角膜损伤影响上皮和基质时, 受损区角膜基质细胞发生凋亡, 形成无细胞区。然后, 邻近细胞死亡区的角膜基质细胞立即增生并重新填充损伤区。而损伤区周围静止的角膜基质细胞被激活, 转化为成纤维细胞, 并迁移到伤口区, 这个迁移可能需要 1 周。迁移的成纤维细胞也可以在这一阶段合成和沉积基质成分^[15]。最后, 成纤维细胞迁移到达损伤伤口后表达 α -平滑肌肌动蛋白和结蛋白, 上调波形蛋白, 转化为高度能动及具有收缩功能的肌成纤维细胞来重塑损伤处 ECM 并闭合伤口^[16]。体外研究表明, 转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 是角膜肌成纤维细胞发育中关键的细胞因子^[17], 它主要是加快炎症反应, 促进伤口愈合, 但后期的过度表达可导致 ECM 合成及降解失衡, 造成组织纤维化^[18]。但只有 TGF- β 1 和 TGF- β 2 在此过程中有活性, TGF- β 3 并不参与成纤维细胞向肌成纤维细胞的转化^[19]。更多的研究还牵涉到一种有丝分裂原-血小板衍生生长因子 (platelet derived growth factor, PDGF) (AA 与 BB), 在此过程中, TGF- β 与 PDGF 联合使用比单独使用其中一种更有效^[20]。成纤维细胞转化成肌成纤维细胞的程度取决于伤口的类型, 一般来说, 大伤口和移除了基底膜的伤口比没有穿透基底膜的伤口产生更多的肌成纤维细胞^[15]。

2.2 角膜基质重塑的相关性因素

创伤、化学、炎症或传染病所致的角膜损伤均可诱导角膜基质重塑。重塑过程涉及到角膜分子成分和组织的修饰,可能会因调节失调而导致角膜结构的改变,并伴有瘢痕形成相关的功能丧失^[21]。角膜基质重塑在很大程度上依赖于原来的伤口。一般来说,最初与角膜表面平行的伤口修复成微小瘢痕,并出现肌成纤维细胞退化和基底膜形成。这个过程可能需要 1 年或更多的时间。相反,裂开的伤口,如切口伤口,或最初垂直于角膜表面的伤口,可引起导致角膜瘢痕的胶原蛋白和蛋白聚糖的沉积,这种类型的伤口可能需要多年的愈合来重新恢复其原有的光学性能^[15]。角膜基质损伤后的重塑还涉及到临时基质的沉积。这些临时基质富含纤维蛋白和软骨素硫酸盐蛋白多糖,它们促进了成纤维细胞迁移进入伤口区域。角膜受损后,多种 ECM 成分出现在基质中,包括通常不存在中央角膜的成分,如纤维蛋白和细胞黏合素,以及通常只在基底膜出现的成分,如 IV 型胶原蛋白、VII 型胶原蛋白、层黏连蛋白-1。I 型胶原和 III 型胶原是在基质修复重塑时合成的,但并不是临时基质的组成部分。

2.3 角膜基质 ECM 重塑的主要事件

基质损伤修复是由损伤处与 ECM 变化有关的几种事件共同作用的:角膜基质细胞的死亡,炎症因子与纤维化细胞因子(IL-1、TNF- α 、单核细胞趋化蛋白 1)的释放,并不生成基质的暂时性细胞(中性粒细胞 PMNs、巨噬细胞、肌成纤维细胞)和活性细胞产生 ECM 降解酶。所有这些因素导致 ECM 重塑,包括其降解,异位成分的表达(新的细胞类型形成的临时基质),重新组装成具有或多或少正常结构的新的 ECM^[17,22]。在损伤修复过程中形成的新的 ECM 在组成与结构中含有异常蛋白,随着时间的推移,这些蛋白可能形成持久的局部瘢痕。III、VIII、XIV 和 XVIII 型胶原蛋白,IV 型胶原的角膜缘亚型,胚胎纤连蛋白亚型,血小板反应蛋白-1,肌腱蛋白-C 及原纤维蛋白-1 等成分,通常在成人角膜基质中很少或基本不存在^[23-24]。

3 屈光手术与角膜基质重塑

3.1 屈光手术后角膜基质重塑的过程

角膜屈光手术后,上皮屏障被破坏,上皮-基质间相互作用触发基质中一系列复杂的事件。上皮释放细胞因子诱导受损角膜基质细胞在几分钟内凋亡,并持续数小时。凋亡发生后,邻近受损区的存活角膜基质细胞开始增生并迁移至基质,同时激活为成纤维细胞并最终促进肌成纤维细胞的分化。转化而成的肌成纤维细胞合成胶原蛋白和 ECM,直到基底膜阻止细胞因子进入基质而凋亡^[25]。基质重塑是角膜屈光手术后修复的最后过程,它导致胶原和蛋白聚糖具有更良好的方向、数量和比例,实现组织从纤维化瘢痕形成到修复的转变^[26]。

3.2 屈光手术后角膜基质重塑的并发症

大多数角膜屈光手术治疗过程中不出现并发症,但仍有相当多的关于基质混浊导致角膜混浊或角膜失代偿损害视力,甚至在严重病例需要角膜移植的报道^[25]。

准分子激光屈光性角膜切削术(photorefractive keratectomy,

PRK)术后角膜的修复过程中非常复杂,涉及 ECM 组织及细胞密度、表型的改变,可能导致基质透明度降低^[17]。角膜上皮细胞在 PRK 术后迅速覆盖,但角膜基质重塑通常需要几个月到几年。术后 1 个月内,所有患者都有角膜混浊,这与基质重塑过程中过度 ECM 的产生有关,而 ECM 的不正常沉积也意味着不透明角膜的形成^[27]。上皮混浊在 PRK 术后的前 6 个月较明显,在接下来的 12~24 个月混浊程度趋于下降。角膜基质细胞在手术后最初的几周内迁移进入烧灼处基质。这些细胞转化成与 ECM 增加有关的肌成纤维细胞^[28]。肌成纤维细胞的产生和持久性被确定为 PRK 术后角膜混浊的主要生物因素^[24]。

准分子激光角膜原位磨镶术(laser in situ keratomileusis, LASIK)是矫正近视、远视和散光常见的角膜手术。LASIK 术后屈光回退主要是由于上皮增生和基质重塑^[29]。LASIK 术后,与皮瓣边缘创口相邻的角膜基质细胞经 Fas/Fas 配体系统发生凋亡,而远离瓣缘的角膜基质细胞转变成激活态成纤维细胞并迁移到创口,合成可形成瘢痕组织的 ECM^[14]。这个过程会导致外部肌成纤维细胞的形成,即临床上认为的皮瓣边缘的圆周形混浊^[13]。除皮瓣边缘外,LASIK 不涉及明显的基质重塑,一般不引起混浊,皮瓣的界面呈现几乎没有纤维化 ECM 沉积的低细胞瘢痕。研究人和牛角膜 LASIK 时发现,LASIK 术后的几周内基质中胶原愈合和重塑极少发生。

飞秒激光小切口角膜基质透镜取出术(small incision lenticule extraction, SMILE)是一种新型的“无瓣”角膜屈光手术,使屈光手术真正进入了微创无瓣时代;它保留上皮层和前弹力膜,避免了基质组织的切割和基底膜的完全破坏,引起更少的基质炎症和修复反应,减少术后角膜刺激和角膜混浊发生的风险^[30-31]。但 SMILE 术后角膜混浊、干眼、切口部位上皮生长、角膜炎、界面炎症反应的并发症有被报道,SMILE 术后的早期界面混浊被认为是短暂眼内散射和视力恢复轻微延迟的原因^[32]。研究发现,白鼠角膜 SMILE 术后 1 d,角膜前后段胶原排列规律,而损伤区胶原的排布被破坏,可见细胞碎片,在吞噬细胞中有胶原蛋白的残片;术后 1 周,光滑的上皮细胞表面和前角膜基质中的胶原纤维规律性排列^[33]。Liu 等^[34]研究发现,SMILE 术后所有的眼角膜都透明而没有混浊形成。术后第 1 天,能看到外周没有裂开的小垂直切口和层状切开的创口,在小切口周围或提取透镜状平面未观察到明显炎症细胞或纤维化瘢痕组织。术后 1 周,小切口几乎完全消失。董子献等^[35]在研究兔角膜 SMILE 术后的组织学变化时,采用光学显微镜检查发现,术后 1 周时,中央区角膜轻度水肿,上皮结构完好,基质层胶原纤维排列稍紊乱,层间间隙清晰,未见明显炎性细胞浸润。术后 1 个月时,中央区角膜水肿基本消退,基质层间隙基本贴合,胶原纤维的排列更加规则。术后 3 个月时,中央区角膜水肿已消退,基质层胶原纤维排列较规则;采用透射电子显微镜检查发现,术后 1 周时,角膜基质细胞核周间隙增宽,线粒体肿胀空泡化,内质网结构正常,胶原纤维排列大致规则。术后 1 个月时,角膜基质细胞核正常,线粒体基质颜色变浅,嵴减少变短,其余细胞器正常,胶原纤维排列规则。术后 3 个月时,

基质细胞核及细胞器均恢复正常,胶原纤维排列规则。

4 展望

各种角膜病引起的角膜瘢痕化是我国主要的致盲原因之一。正确理解角膜基质损伤修复中基质重塑的病理生理过程,并对角膜基质损伤后的早期进行相关抑制途径或药物干预,可能调节 ECM 合成与降解的平衡,这对临床上早期控制和减少角膜纤维化反应及瘢痕形成具有实际意义。

参考文献

- [1] Fini ME, Stramer BM. How the cornea heals: cornea-specific repair mechanisms affecting surgical outcomes[J]. Cornea, 2005, 24(8 Suppl): S2-S11.
- [2] Kimura K, Zhou H, Orita T, et al. Inhibition by all-trans retinoic acid of collagen degradation mediated by corneal fibroblasts[J]. Clin Exp Ophthalmol, 2016, 44(6): 502-508. DOI: 10.1111/ceo.12709.
- [3] Hayes S, Lewis P, Islam MM, et al. The structural and optical properties of type III human collagen biosynthetic corneal substitutes[J]. Acta Biomater, 2015, 25: 121-130. DOI: 10.1016/j.actbio.2015.07.009.
- [4] Xuan M, Wang S, Liu X, et al. Proteins of the corneal stroma: importance in visual function[J]. Cell Tissue Res, 2016, 364(1): 9-16. DOI: 10.1007/s00441-016-2372-3.
- [5] Chen S, Mienaltowski MJ, Birk DE. Gulation of corneal stroma extracellular matrix assembly[J]. Exp Eye Res, 2015, 133: 69-80. DOI: 10.1016/j.exer.2014.08.001.
- [6] Meek KM, Knupp C. Corneal structure and transparency[J]. Prog Retin Eye Res, 2015, 49: 1-16. DOI: 10.1016/j.pretyeres.2015.07.001.
- [7] Frikeche J, Maiti G, Chakravarti S. Small leucine-rich repeat proteoglycans in corneal inflammation and wound healing[J]. Exp Eye Res, 2016, 151: 142-149. DOI: 10.1016/j.exer.2016.08.015.
- [8] Young RD, Gealy EC, Liles M, et al. Keratan sulfate glycosaminoglycan and the association with collagen fibrils in rudimentary lamellae in the developing avian cornea[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2007, 48(7): 3083-3088. DOI: 10.1167/iov.06-1323.
- [9] Young RD, Knupp C, Pinali C, et al. Three-dimensional aspects of matrix assembly by cells in the developing cornea[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111(2): 687-692. DOI: 10.1073/pnas.1313561110.
- [10] Chen S, Birk DE. The regulatory roles of small leucine-rich proteoglycans in extracellular matrix assembly[J]. FEBS J, 2013, 280(10): 2120-2137. DOI: 10.1111/febs.12136.
- [11] Mienaltowski MJ, Birk DE. Structure, physiology, and biochemistry of collagens[J]. Adv Exp Med Biol, 2014, 802: 5-29. DOI: 10.1007/978-94-007-7893-1_2.
- [12] 张露, 罗世男, 袁检宝, 等. 低剂量 TGF- β 1 维持三维培养模型中牛角膜基质细胞生长和缓解细胞外基质纤维化的作用[J]. 中华实验眼科杂志, 2017, 35(5): 396-403. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.05.003.
Zhang L, Luo SN, Yuan JB, et al. Effects of low-dose of TGF- β 1 on maintaining bovine corneal stromal cell growth and retarding extra cellular matrix fibrosis in a three-dimensional culture model[J]. Chin J Exp Ophthalmology, 2017, 35(5): 396-403. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.05.003.
- [13] Marino GK, Santhiago MR, Torricelli AA, et al. Corneal molecular and cellular biology for the refractive surgeon: the critical role of the epithelial basement membrane[J]. J Refract Surg, 2016, 32(2): 118-125. DOI: 10.3928/1081597X-20160105-02.
- [14] Maycock NJ, Marshall J. Genomics of corneal wound healing: a review of the literature[J]. Acta Ophthalmol, 2014, 92(3): 170-184. DOI: 10.1111/aos.12227.
- [15] Zieske JD. Extracellular matrix and wound healing[J]. Curr Opin Ophthalmol, 2001, 12(4): 237-241.
- [16] Chaurasia SS, Kaur H, de Medeiros FW, et al. Dynamics of the expression of intermediate filaments vimentin and desmin during myofibroblast differentiation after corneal injury[J]. Exp Eye Res, 2009, 89(2): 133-139. DOI: 10.1016/j.exer.2009.02.022.
- [17] Torricelli AA, Wilson SE. Cellular and extracellular matrix modulation of corneal stromal opacity[J]. Exp Eye Res, 2014, 129: 151-160. DOI: 10.1016/j.exer.2014.09.013.
- [18] 罗世男, 李霞. 转化生长因子- β 促角膜基质瘢痕形成的分子机制[J]. 中华实验眼科杂志, 2015, 33(5): 466-469. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.05.016.
Luo SN, Li X. Molecular mechanism of transforming growth factor- β on promoting corneal stroma scarring[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2015, 33(5): 466-469. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2015.05.016.
- [19] Karamichos D, Funderburgh ML, Hutcheon AE, et al. A role for topographic cues in the organization of collagenous matrix by corneal fibroblasts and stem cells[J/OL]. PLoS One, 2014, 9(1): e86260 [2017-03-15]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24465995. DOI: 10.1371/journal.pone.0086260.
- [20] Singh V, Barbosa FL, Torricelli AA, et al. Transforming growth factor β and platelet-derived growth factor modulation of myofibroblast development from corneal fibroblasts *in vitro*[J]. Exp Eye Res, 2014, 120: 152-160. DOI: 10.1016/j.exer.2014.01.003.
- [21] Massoudi D, Maleceze F, Galiacy SD. Collagens and proteoglycans of the cornea: importance in transparency and visual disorders[J]. Cell Tissue Res, 2016, 363(2): 337-349. DOI: 10.1007/s00441-015-2233-5.
- [22] Zieske JD, Guimarães SR, Hutcheon AE. Kinetics of keratocyte proliferation in response to epithelial debridement[J]. Exp Eye Res, 2001, 72(1): 33-39. DOI: 10.1006/exer.2000.0926.
- [23] Chaurasia SS, Perera PR, Poh R, et al. Hevin plays a pivotal role in corneal wound healing[J/OL]. PLoS One, 2013, 8(11): e81544 [2017-03-16]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24303054. DOI: 10.1371/journal.pone.0081544.
- [24] Saika S, Sumioka T, Okada Y, et al. Wakayama symposium: modulation of wound healing response in the corneal stroma by osteopontin and tenascin-C[J]. Ocul Surf, 2013, 11(1): 12-15. DOI: 10.1016/j.jtos.2012.09.002.
- [25] Tomás-Juan J, Murueta-Goyena LA, Hanneken L. Corneal regeneration after photorefractive keratectomy: a review[J]. J Optom, 2015, 8(3): 149-169. DOI: 10.1016/j.optom.2014.09.001.
- [26] Hodge C, Chan C, Bali SJ, et al. A review of corneal melting following kerato-refractive surgery[J]. Clin Exp Optom, 2013, 96(1): 14-19. DOI: 10.1111/j.1444-0938.2012.00759.x.
- [27] Torricelli AA, Singh V, Agrawal V, et al. Transmission electron microscopy analysis of epithelial basement membrane repair in rabbit corneas with haze[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013, 54(6): 4026-4033. DOI: 10.1167/iov.13-12106.
- [28] Alio JL, Javaloy J. Corneal inflammation following corneal photoablative refractive surgery with excimer laser[J]. Surv Ophthalmol, 2013, 58(1): 11-25. DOI: 10.1016/j.survophthal.2012.04.005.
- [29] Spadea L, Giammaria D, Trabucco P. Corneal wound healing after laser vision correction[J]. Br J Ophthalmol, 2016, 100(1): 28-33. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2015-306770.
- [30] Miao H, Han T, Tian M, et al. Visual quality after femtosecond laser small incision lenticule extraction[J]. Asia Pac J Ophthalmol (Phila), 2017, 6(5): 465-468. DOI: 10.22608/APO.2016171.
- [31] Xia L, Zhang J, Wu J, et al. Comparison of corneal biological healing after femtosecond LASIK and small incision lenticule extraction procedure[J]. Curr Eye Res, 2016, 41(9): 1202-1208. DOI: 10.3109/02713683.2015.1107590.
- [32] Lee JK, Chuck RS, Park CY. Femtosecond laser refractive surgery: small-incision lenticule extraction vs. femtosecond laser-assisted LASIK[J]. Curr Opin Ophthalmol, 2015, 26(4): 260-264. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000158.
- [33] Wei S, Wang Y, Wu D, et al. Ultrastructural changes and corneal wound healing after SMILE and PRK procedures[J]. Curr Eye Res, 2016, 41(10): 1316-1325. DOI: 10.3109/02713683.2015.1114653.
- [34] Liu YC, Teo EP, Lwin NC, et al. Early corneal wound healing and inflammatory responses after SMILE: comparison of the effects of different refractive corrections and surgical experiences[J]. J Refract Surg, 2016, 32(5): 346-353. DOI: 10.3928/1081597X-20160217-05.
- [35] 董子献, 何丽, 孙周延, 等. 飞秒激光小切口角膜基质透镜取出术后兔角膜组织学观察[J]. 中华眼科杂志, 2016, 52(7): 507-513. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2016.07.008.
Dong ZX, He L, Sun ZY, et al. The histopathological observation of rabbit corneas after small incision lenticule extraction[J]. Chin J Ophthalmol, 2016, 52(7): 507-513. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2016.07.008.

(收稿日期: 2017-04-06)

(本文编辑: 杜娟)