

## 干眼相关角膜上皮损伤的修复

陈君语 综述 潘志强 审校

首都医科大学附属北京同仁医院 北京同仁眼科中心 眼科学与视觉科学北京市重点实验室  
100730

通信作者:潘志强, Email:panyj0526@sina.com

**【摘要】** 角膜上皮损伤是指由各种原因导致的角膜上皮功能与完整性被破坏,导致角膜上皮细胞层部分或全层缺失。干眼是角膜上皮损伤的常见原因,也是角膜上皮损伤后延迟愈合或不愈合的主要原因。我国研究者强调泪膜稳定性的改变是干眼发病的核心机制,这也提示我们改善泪膜稳定性在干眼及其相关角膜上皮损伤修复中的重要性。目前临床上应用眼表润滑剂补充泪液中水液、黏蛋白、脂质等成分,同时应用抗炎药物以提高泪膜稳定性。当眼表微环境存在异常或损伤时,其角膜上皮损伤位点积聚的生长因子满足不了损伤快速修复的需要,需要及时局部补充外源性生长因子,促进损伤愈合。本文从眼表润滑剂、抗炎治疗、促进角膜上皮修复几个方面就干眼相关角膜上皮损伤的修复进行综述。

**【关键词】** 干眼; 角膜上皮损伤; 泪膜稳定性

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20201102-00725

### Repair of dry eye-related corneal epithelial damage

Chen Junyu, Pan Zhiqiang

Beijing Tongren Eye Center, Beijing Key Laboratory of Ophthalmology and Visual Sciences, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China

Corresponding author: Pan Zhiqiang, Email:panyj0526@sina.com

**【Abstract】** Corneal epithelial injury refers to the destruction of corneal epithelial function and structural integrity caused by various reasons. Dry eye is a common cause of corneal epithelial damage and it also delays the healing of corneal epithelial wound. The change of tear film stability is a main mechanism of dry eye disease, which implies an important role of improving the tear film stability in dry eye and the repair of dry eye-related corneal epithelial damage. Ocular surface lubricants can be used to supplement the water-like liquid, mucin and lipid that tears naturally have. Anti-inflammatory drugs can improve the stability of tear film. When the ocular surface microenvironment is affected, the growth factors of the tear are unable to meet the needs of rapid repair of the damage. Therefore, it is necessary to supplement exogenous growth factor to promote injury healing of corneal epithelium. In this article, the repair of corneal epithelial damage associated with dry eye were reviewed, including the therapies of ocular surface lubricant, anti-inflammation and promoting repair of corneal epithelium.

**【Key words】** Dry eye; Corneal epithelial damage; Tear film stability

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20201102-00725

干眼是常见的眼表疾病,表现为眼部干燥、异物感、刺痛感、视疲劳、畏光及视力下降等,轻者影响工作和生活,严重者可导致眼表,尤其是角膜上皮的损伤、角化或角膜溶解、穿孔等。研究数据表明,全球范围内干眼的患病率为 5.5%~33.7%,我国干眼患病率为 21%~30%<sup>[1]</sup>,且有逐年上升的趋势。目前认为高龄和女性为干眼发病的主要危险因素,全身性疾病(如干燥综合征、糖尿病、类风湿性关节炎等)、长时间用眼、干燥环境、眼部手术、频繁局部使用多种滴眼液、口服药物及长期配戴角膜接触镜等也是干眼发生和进展的主要原因<sup>[2]</sup>。TFOS DEWS II 提出,干眼以泪膜稳态的失衡为主要特征<sup>[3]</sup>。

泪膜由外向内由脂质层、水液层和黏蛋白层构成。脂质主要由睑板腺分泌,可防止水液层的蒸发,稳定和保持泪膜的弧度,对泪膜的稳定性起到重要作用<sup>[4]</sup>。水液层包含丰富的电解质、维生素、细胞因子、免疫球蛋白和生长因子等,在维持泪液的渗透压、细胞信号传导和角膜上皮损伤的修复中起着重要作用<sup>[5]</sup>。黏蛋白层主要由结膜杯状细胞分泌的黏蛋白、结膜非杯状细胞和角膜上皮细胞表达的跨膜蛋白构成。分泌型黏蛋白有高度亲水性,能够形成高度水化凝胶,起到润滑眼表的作用。跨膜黏蛋白与眼表上皮微皱襞结合,与分泌性黏蛋白相互作用,在上皮细胞上形成稳定的糖萼层,使疏水的角膜结膜上皮变为亲

水,使泪膜稳定地附着于眼表<sup>[6]</sup>。当泪膜的稳定性受到破坏时,泪液渗透压升高,角膜上皮的促分裂原活化蛋白质激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)和核因子 $\kappa$ B(nuclear factor  $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)信号通路被激活,刺激各种炎症介质的释放,包括白细胞介素(Interleukin, IL)-1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、IL-8 及基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)等,继而产生一系列反应<sup>[7]</sup>。MMP-9 在泪液成分和功能异常时活性增强,通过水解紧密连接蛋白复合体促使角膜上皮细胞脱落,进而引起丝状角膜炎。炎症细胞因子的释放刺激自身 CD4<sup>+</sup> T 细胞活化的同时激活不成熟树突状细胞,并导致局部自身免疫反应<sup>[8]</sup>。

角膜上皮损伤是由各种化学、物理和病理学损伤导致的角膜上皮屏障功能与完整性破坏而引起角膜上皮细胞层部分或全层缺失的病理状态<sup>[9]</sup>。近年来,干眼发病率的逐年上升、角膜屈光及白内障手术的快速发展、角膜接触镜的广泛应用等均不可避免地增加了角膜上皮细胞损伤的风险。角膜上皮损伤的愈合是一个复杂的动态过程:损伤初期角膜上皮细胞移行、扩大呈扁平状,进行迁移以覆盖伤口,远端细胞增生并迁移以重新填充伤口区域,随后发生细胞分层和分化<sup>[10]</sup>;重新上皮化后角膜基质通过半桥粒及层黏连蛋白-332 连接到再生的角膜上皮层。角膜上皮基底膜完整的情况下,角膜上皮损伤的愈合需要 7~14 d<sup>[11-12]</sup>,这一过程涉及多种细胞因子、生长因子、细胞外基质、降解蛋白及受体的相互作用。导致角膜上皮损伤的因素包括眼外伤、感染、炎症反应、泪膜异常、神经麻痹、眼睑及睑缘病变、局部药物应用的不良反应等<sup>[13]</sup>,其中干眼是角膜上皮损伤的常见原因,也是角膜上皮损伤后延迟愈合或不愈合的主要原因。

中国干眼专家共识中将裂隙灯显微镜下检查无明显眼表损伤体征(角膜荧光素染色点 $<5$ 个)、泪膜破裂时间(breakup time, BUT) $\geq 2$  s 者定义为轻度干眼,角膜损伤范围 $<2$ 个象限和/或角膜荧光素染色点为 $5\sim 30$ 个、BUT $\geq 2$  s 者定义为中度干眼,角膜损伤 $\geq 2$ 个象限和/或角膜荧光素染色点 $\geq 30$ 个、角膜荧光素染色点融合成粗点或片状或伴有丝状物、BUT $<2$  s 者定义为重度干眼<sup>[14]</sup>。中度以上的干眼会导致角膜上皮损伤,干眼程度越重则角膜上皮损伤也越严重。

干眼相关角膜上皮损伤的临床表现主要是中度以上的干眼症状和体征,同时伴随角膜上皮点状、片状损害以及角膜荧光素染色阳性等,其治疗主要包括眼表润滑剂、抗炎药物的应用,以改善泪膜稳定性及补充外源性生长因子,促进角膜上皮的修复。

## 1 眼表润滑剂

眼表润滑剂可直接补充或者促进泪液成分的分泌,减少眼表机械刺激和炎症细胞因子浸润,改善泪膜脂质层的分布,改善泪膜稳定性。

### 1.1 人工泪液

人工泪液的主要成分包括羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、聚乙烯醇、玻璃酸钠及液态多元醇等<sup>[15]</sup>。透明质酸和羧甲

基纤维素是补充水液层的滴眼剂,这些带负电荷的高分子量聚合物可将水液保留在水液层中。不同类型人工泪液的主要区别在于主要组成成分、黏度及是否含防腐剂。临床研究、动物实验及离体细胞学研究结果均发现,长期局部使用含有苯扎氯铵(benzalkonium chloride, BAK)的药物可破坏泪膜稳定性,使眼表炎症细胞增多,对角膜神经也有一定损伤<sup>[16]</sup>。干眼的治疗过程缓慢,每天使用滴眼剂的频次高,因此防腐剂对于眼表的影响不容小觑。虽然有研究表明聚季铵盐相较于 BAK 对眼表的破坏较小,但无论防腐剂的类型如何,即使是短期治疗也会对眼表造成损害<sup>[17]</sup>。因此建议干眼患者使用不含防腐剂的人工泪液或交替使用含与不含防腐剂的人工泪液进行治疗。

### 1.2 P2Y2 受体激动剂

P2Y2 受体存在于眼睑、球结膜上皮、角膜上皮和睑板腺等组织中,激活后通过增加 Ca<sup>2+</sup> 浓度使眼表上皮细胞 Cl<sup>-</sup> 通道激活,促进液体的跨膜运输,增加水液及黏蛋白的分泌<sup>[18]</sup>。地夸磷索是一种 P2Y2 受体激动剂,可激活位于结膜上皮细胞和杯状细胞上的 P2Y2 受体,调节眼表水液以及黏液的分泌。一项对健康受试者的研究表明,质量分数 3% 的地夸磷索钠滴眼液点眼最多在 30 min 内增加泪液量,眼表滋润度高于人工泪液<sup>[19]</sup>。健康人群及干眼患者用 3% 地夸磷索钠滴眼液点眼可显著增加泪液脂质层厚度<sup>[20-21]</sup>。有研究表明,3% 地夸磷索钠滴眼液点眼可明显改善干燥综合征、睑板腺功能障碍、抑制物抗宿主病干眼患者的症状及体征<sup>[22-24]</sup>。地夸磷索钠作为三磷酸尿苷衍生物,可以通过增加 Ca<sup>2+</sup> 浓度以及表皮生长因子受体/细胞外调节蛋白激酶的磷酸化等 P2Y2 受体介导的下游信号通路来刺激上皮细胞的转移和增生<sup>[25]</sup>。因地夸磷索可同时促进水液、黏蛋白、脂质的分泌及角膜上皮的修复,因此可用于治疗由水液或黏蛋白异常引起的伴随泪液异常的角膜上皮损伤。随着药物机制研究的不断深入和循证医学证据的不断完善,地夸磷索钠或在此类疾病的治疗中拥有广阔前景。

### 1.3 黏蛋白分泌激动剂

黏蛋白分泌激动剂又称黏膜保护剂,主要包括质量分数 2% 瑞巴派特混悬滴眼液和质量分数 0.3% 吉法酯滴眼液。瑞巴派特是一种喹啉酮衍生物,最早用作胃黏膜保护剂,通过增加内源性前列腺素的合成来促进胃黏蛋白的分泌,保护胃黏膜<sup>[26]</sup>。研究表明 2% 瑞巴派特滴眼液可以增加眼表杯状细胞数量,改善结膜鳞状上皮化生,进而增加表皮生长因子受体、膜相关黏蛋白表达水平,改善干眼症状<sup>[27-28]</sup>。

### 1.4 胸腺素 $\beta$ 4

胸腺素  $\beta$ 4(thymosin  $\beta$ 4, T $\beta$ 4) 是一种多功能蛋白,在除红细胞外的所有组织及细胞类型中均有表达<sup>[29]</sup>,可促进细胞的迁移、干细胞募集和分化、蛋白酶产生以及各种调节基因的表达,例如层黏连蛋白-332、纤连蛋白、血管内皮生长因子、MMPs、肝细胞生长因子和抗氧化酶等<sup>[30]</sup>,其中层黏连蛋白-332 作为细胞与细胞和细胞与基质的黏附因子,对于角膜上皮迁移至关重要。多种动物眼表损伤研究中发现,T $\beta$ 4 具有提高结膜杯状细胞数量、增加黏蛋白分泌、诱导角膜上皮迁移及降低角膜促炎因子的功能<sup>[29,31-32]</sup>。研究表明,T $\beta$ 4 可以中断 TNF- $\alpha$  信

号传导途径,降低 NF- $\kappa$ B 等转录因子表达水平<sup>[33]</sup>。目前,T $\beta$ 4 对干眼的治疗仍处于临床试验阶段。

## 2 抗炎疗法

干眼导致的泪膜不稳定加重了眼睑和眼球之间的摩擦,增加角膜上皮损伤风险,导致主要由 T 细胞介导的眼部炎症反应,因此抗炎治疗也很重要。临床上常采用非甾体抗炎药以减轻炎症反应,但具有角膜上皮损伤、角膜溃疡及穿孔等不良反应<sup>[34]</sup>,造成角膜伤口的延迟愈合。近期研究表明,非甾体抗炎药抑制环氧合酶的产生,降低其下游产物 12-HHT [12(S)-hydroxyheptadeca-5 Z] 表达水平,而 12-HHT 可激活白三烯 B4 受体 2,进而抑制白三烯 B4 受体 2 依赖性角膜上皮细胞的迁移,延缓角膜伤口愈合过程<sup>[35]</sup>。环孢素 A 和他克莫司通过抑制 IL-2 减少 T 细胞活化,改善泪液稳定性和泪液分泌<sup>[36-37]</sup>。2016 年,利非斯特滴眼液成为 FDA 批准的第 2 种用于治疗干眼的局部抗炎药物。利非斯特是小分子整合素抑制剂,可拮抗细胞间黏附分子 1 与淋巴细胞功能相关抗原 1 之间的相互作用,从而影响 T 细胞活化和迁移。目前,已有 4 项大型多中心随机对照临床试验证明其对干眼的疗效<sup>[38]</sup>。

## 3 促进角膜上皮修复

角膜上皮细胞基于对损伤的快速反应加速增生和迁移,以覆盖缺损的组织并重建其屏障功能,这个过程需要许多生长因子和细胞因子的协同或相互作用,包括转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )、血小板衍生生长因子 (platelet derived growth factor, PDGF)、成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF)、胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factor, IGF)-1、神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 和表皮上皮细胞分泌的生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 等<sup>[39]</sup>。

干眼相关角膜上皮损伤后眼表微环境存在异常,角膜上皮损伤处积聚的生长因子无法满足快速修复的需要,仅给予人工泪液滴眼液点眼则仅能改善泪膜稳定性,不能从根本上解决损伤愈合不良的问题,只有及时局部补充外源性生长因子,才能提高眼表自我修复能力<sup>[40]</sup>。目前临床上常用的促进角膜上皮修复相关药物或方法包括碱性成纤维细胞生长因子、重组人 EGF、重组人 NGF、小牛血去蛋白提取物、自体血清、羊膜覆盖等。

小牛血去蛋白提取物是 1~6 月龄检疫合格的小牛血液中提取的生物活性物质,能促进细胞内线粒体对氧和葡萄糖的摄取和利用,增加 ATP 的合成,加速能量代谢,刺激细胞再生和上皮组织修复,并能抑制肉芽组织过度增生和胶原的重组,减少或避免瘢痕形成。小牛血去蛋白提取物还可在角膜表面形成保护膜,达到润滑的效果<sup>[41]</sup>。EGF 是一种有效的多肽促分裂原,属于 EGF 生长因子家族,泪膜中的 EGF 由泪腺分泌,并且在角膜上皮的维持和伤口愈合中起着重要作用<sup>[42]</sup>。EGF 受体的激活通过多种信号转导途径,特别是 MAPK 通路参与细胞增生、迁移、分化和凋亡。有研究表明,采用 EGF 治疗难治性持续

性角膜上皮损伤后 2 个月 80% 的患者症状减轻,角膜上皮缺损面积减小<sup>[43]</sup>。血清中含有 EGF、TGF- $\beta$ 、PDGF、FGF、IGF、纤连蛋白等生长因子,还含有维生素 A、维生素 E 等营养物质和免疫蛋白等,可有效促进组织的修复和再生<sup>[44-45]</sup>。目前主要通过采取离心分离法获得自体、同种异体血清和脐带血清,并以无菌生理盐水或滴眼液进行稀释(浓度为 20%~100%)。对于重度干眼以及持续性角膜上皮缺损的患者,血液制剂有明显的治疗效果<sup>[46]</sup>。一项采用富含血小板的血浆 (platelet-rich plasma, PRP) 治疗 368 例中、重度干眼患者的研究结果显示,接受持续 6 周的 PRP 治疗后,87.5% 的患者主观症状好转,76.1% 的患者角膜荧光素染色面积减少<sup>[47]</sup>。但由于全血来源产品运输、制备相关的风险以及高昂的供应成本,目前该疗法仍处于研究观察阶段,尚无标准化制备方案及最佳浓度的标准,有待进一步研究以充分了解其作用机制<sup>[12,48]</sup>。羊膜中含有大量的生长因子、蛋白酶抑制剂、蛋白等,可促进伤口愈合,并提供了上皮结构,能有效抑制新生血管的形成<sup>[49]</sup>,目前已广泛用于眼表伤口愈合、控制炎症、防止角膜穿孔。研究表明,从羊膜中获取的含有 EGF、bFGF、IL-6 和 IL-8 的培养基可用于难治性角膜上皮缺损的治疗,但制备方法仍处于研究阶段<sup>[50]</sup>。多项研究提示冻干羊膜提取物、羊膜提取物滴眼液等羊膜衍生产物对于角膜缘干细胞缺乏、角膜碱烧伤的治疗具有积极作用<sup>[10]</sup>,可应用于干眼的治疗,以改善眼表症状,减少局部药物的应用<sup>[51]</sup>。NGF 可直接促进角膜上皮细胞的生长和存活,在维持角膜缘干细胞潜能、促进泪液产生、支持角膜再神经化等方面起着重要作用<sup>[52]</sup>。塞奈吉明为一种新型重组人 NGF,可促进神经营养性角膜炎伤口的愈合。目前的临床试验证实,局部采用塞奈吉明滴眼液 (20  $\mu$ g/ml) 治疗中、重度神经营养性角膜炎后,70% 的患眼角膜荧光素染色完全消退,其最常见的不良反应为眼痛,发生率为 16%,可能与神经功能的恢复、感觉功能增强有关<sup>[53]</sup>。

我国角膜上皮损伤临床诊治专家共识认为,轻、中度干眼所致角膜上皮损伤者日间可采用眼表润滑剂以稳定泪膜,保护角膜上皮,并依据上皮损伤程度夜间加用促进上皮修复药物。重度干眼合并中度角膜上皮损伤,即角膜上皮大范围缺失糜烂融合成片者,在上述治疗基础上可局部加压包扎或佩戴治疗性角膜接触镜。重度干眼合并重度角膜上皮损伤者,即角膜上皮大范围缺损或者角膜基质溃疡形成者可加用自体血清、小牛血去蛋白液或凝胶点眼,或考虑手术治疗<sup>[54]</sup>。

综上所述,干眼相关角膜上皮损伤主要与泪液成分和/或功能异常、泪膜稳定失衡有关,治疗原则一方面应补充泪液成分、积极抗炎以增强泪膜稳定性,另一方面需及时补充生长因子、细胞因子等以促进角膜上皮修复。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] 中华医学会眼科学分会角膜病学组. 干眼临床诊疗专家共识 (2013 年) [J]. 中华眼科杂志, 2013, 49(1): 73-75. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0412-4081. 2013. 01. 020.
- [2] Akpek EK, Amescua G, Farid M, et al. Dry Eye Syndrome Preferred

- Practice Pattern<sup>®</sup> [J]. *Ophthalmology*, 2019, 126(1): 286–334. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.10.023.
- [3] Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, et al. TFOS DEWS II definition and classification report [J]. *Ocul Surf*, 2017, 15(3): 276–283. DOI: 10.1016/j.jtos.2017.05.008.
- [4] Willcox MDP, Argüeso P, Georgiev GA, et al. TFOS DEWS II tear film report [J]. *Ocul Surf*, 2017, 15(3): 366–403. DOI: 10.1016/j.jtos.2017.03.006.
- [5] Johnson ME, Murphy PJ. Changes in the tear film and ocular surface from dry eye syndrome [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2004, 23(4): 449–474. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2004.04.003.
- [6] Georgiev GA, Eftimov P, Yokoi N. Contribution of mucins towards the physical properties of the tear film; a modern update [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(24): 6132 [2020-09-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6941008/>. DOI: 10.3390/ijms20246132.
- [7] Zhang X, M VJ, Qu Y, et al. Dry eye management; targeting the ocular surface microenvironment [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(7): 1398 [2020-08-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28661456/>. DOI: 10.3390/ijms18071398.
- [8] Pflugfelder SC. Tear dysfunction and the cornea: LXVIII Edward Jackson Memorial Lecture [J]. *Am J Ophthalmol*, 2011, 152(6): 900–909. DOI: 10.1016/j.ajo.2011.08.023.
- [9] 中华医学会眼科学分会角膜病学组. 我国角膜上皮损伤临床诊治专家共识(2016年) [J]. *中华眼科杂志*, 2016, 52(9): 644–648. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2016.09.002.
- [10] Loureiro RR, Gomes JÁP. Biological modulation of corneal epithelial wound healing [J]. *Arq Bras Oftalmol*, 2019, 82(1): 78–84. DOI: 10.5935/0004-2749.20190016.
- [11] Ljubimov AV, Saghizadeh M. Progress in corneal wound healing [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2015, 49: 17–45. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2015.07.002.
- [12] Vaidyanathan U, Hopping GC, Liu HY, et al. Persistent corneal epithelial defects: a review article [J]. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol*, 2019, 8(3): 163–176.
- [13] 刘凡菲, 李炜, 刘祖国, 等. 角膜上皮屏障功能的研究现状 [J]. *中华眼科杂志*, 2016, 52(8): 631–635. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2016.08.019.
- [14] Liu FF, Li W, Liu ZG, et al. Recent studies on corneal epithelial barrier function [J]. *Chin J Ophthalmol*, 2016, 52(8): 631–635. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2016.08.019.
- [15] 中国干眼专家共识: 定义和分类 (2020年) [J]. *中华眼科杂志*, 2020, 56(6): 418–422.
- [16] Moshirfar M, Pierson K, Hanamaikai K, et al. Artificial tears potpourri: a literature review [J]. *Clin Ophthalmol*, 2014, 8: 1419–1433. DOI: 10.2147/OPTH.S65263.
- [17] Walsh K, Jones L. The use of preservatives in dry eye drops [J]. *Clin Ophthalmol*, 2019, 13: 1409–1425. DOI: 10.2147/OPTH.S211611.
- [18] Nasser L, Rozycka M, Gomez Rendon G, et al. Real-life results of switching from preserved to preservative-free artificial tears containing hyaluronate in patients with dry eye disease [J]. *Clin Ophthalmol*, 2018, 12: 1519–1525. DOI: 10.2147/OPTH.S160053.
- [19] Li Y, Kuang K, Yerxa B, et al. Rabbit conjunctival epithelium transports fluid, and P2Y2 (2) receptor agonists stimulate Cl<sup>-</sup> and fluid secretion [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2001, 281(2): C595–602. DOI: 10.1152/ajpcell.2001.281.2.C595.
- [20] Yokoi N, Kato H, Kinoshita S. Facilitation of tear fluid secretion by 3% diquafosol ophthalmic solution in normal human eyes [J]. *Am J Ophthalmol*, 2014, 157(1): 85–92. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.09.009.
- [21] Fukuoka S, Arita R. Increase in tear film lipid layer thickness after instillation of 3% diquafosol ophthalmic solution in healthy human eyes [J]. *Ocul Surf*, 2017, 15(4): 730–735. DOI: 10.1016/j.jtos.2017.03.005.
- [22] Kang DH, Lee YW, Hwang KY, et al. Changes of tear film lipid layer thickness by 3% diquafosol ophthalmic solutions in patients with dry eye syndrome [J]. *Int J Ophthalmol*, 2019, 12(10): 1555–1560. DOI: 10.18240/ijo.2019.10.06.
- [23] Arita R, Suehiro J, Haraguchi T, et al. Topical diquafosol for patients with obstructive meibomian gland dysfunction [J]. *Br J Ophthalmol*, 2013, 97(6): 725–729. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2012-302668.
- [24] Yokoi N, Sonomura Y, Kato H, et al. Three percent diquafosol ophthalmic solution as an additional therapy to existing artificial tears with steroids for dry-eye patients with Sjögren's syndrome [J]. *Eye (Lond)*, 2015, 29(9): 1204–1212. DOI: 10.1038/eye.2015.125.
- [25] Yamane M, Ogawa Y, Fukui M, et al. Long-term topical diquafosol tetrasodium treatment of dry eye disease caused by chronic graft-versus-host disease: a retrospective study [J]. *Eye Contact Lens*, 2018, 44 Suppl 2: S215–S220. DOI: 10.1097/ICL.0000000000000455.
- [26] Boucher I, Rich C, Lee A, et al. The P2Y2 receptor mediates the epithelial injury response and cell migration [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2010, 299(2): C411–421. DOI: 10.1152/ajpcell.00100.2009.
- [27] Kashima T, Itakura H, Akiyama H, et al. Rebamipide ophthalmic suspension for the treatment of dry eye syndrome: a critical appraisal [J]. *Clin Ophthalmol*, 2014, 8: 1003–1010. DOI: 10.2147/OPHT.S40798.
- [28] Kase S, Shinohara T, Kase M, et al. Effect of topical rebamipide on goblet cells in the lid wiper of human conjunctiva [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(6): 3516–3522. DOI: 10.3892/etm.2017.4390.
- [29] Simsek C, Dogru M, Shinzawa M, et al. The efficacy of 2% topical rebamipide on conjunctival squamous metaplasia and goblet cell density in dry eye disease [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2019, 35(6): 350–358. DOI: 10.1089/jop.2018.0130.
- [30] Sosne G, Kleinman HK. Primary mechanisms of thymosin  $\beta$ 4 repair activity in dry eye disorders and other tissue injuries [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(9): 5110–5117. DOI: 10.1167/iov.15-16890.
- [31] Goldstein AL, Hannappel E, Sosne G, et al. Thymosin  $\beta$ 4: a multi-functional regenerative peptide. Basic properties and clinical applications [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2012, 12(1): 37–51. DOI: 10.1517/14712598.2012.634793.
- [32] Kim CE, Kleinman HK, Sosne G, et al. RGN-259 (thymosin  $\beta$ 4) improves clinically important dry eye efficacies in comparison with prescription drugs in a dry eye model [J/OL]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 10500 [2020-09-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30002412/>. DOI: 10.1038/s41598-018-28861-5.
- [33] Dunn SP, Heidemann DG, Chow CY, et al. Treatment of chronic nonhealing neurotrophic corneal epithelial defects with thymosin beta4 [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2010, 1194: 199–206. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2010.05471.x.
- [34] Katzman LR, Jeng BH. Management strategies for persistent epithelial defects of the cornea [J]. *Saudi J Ophthalmol*, 2014, 28(3): 168–172. DOI: 10.1016/j.sjopt.2014.06.011.
- [35] Rigas B, Huang W, Honkanen R. NSAID-induced corneal melt: Clinical importance, pathogenesis, and risk mitigation [J]. *Surv Ophthalmol*, 2020, 65(1): 1–11. DOI: 10.1016/j.survophthal.2019.07.001.
- [36] Iwamoto S, Koga T, Ohba M, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug delays corneal wound healing by reducing production of 12-hydroxyheptadecatrienoic acid, a ligand for leukotriene B4 receptor 2 [J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 13267 [2020-10-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29038497/>. DOI: 10.1038/s41598-017-13122-8.
- [37] Parvizi S, Muthusamy K, Hingorani M, et al. Topical ciclosporin 1 mg/ml for chronic ocular surface inflammation in children [J]. *Eye (Lond)*, 2018, 32(7): 1290–1291. DOI: 10.1038/s41433-018-0037-z.
- [38] Sanz-Marco E, Udaondo P, García-Delpech S, et al. Treatment of refractory dry eye associated with graft versus host disease with 0.03% tacrolimus eyedrops [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2013, 29(8): 776–783. DOI: 10.1089/jop.2012.0265.
- [39] Lollett IV, Galor A. Dry eye syndrome: developments and lifitegrast in perspective [J]. *Clin Ophthalmol*, 2018, 12: 125–139. DOI: 10.2147/OPHT.S126668.
- [40] Miyagi H, Thomasy SM, Russell P, et al. The role of hepatocyte growth

- factor in corneal wound healing [J]. *Exp Eye Res*, 2018, 166 : 49-55. DOI: 10.1016/j.exer.2017.10.006.
- [40] 贺斌, 孙秉基, 李家臣, 等. 重组人表皮生长因子衍生物滴眼液治疗干眼所引起的角膜上皮损伤的临床研究 [J]. *眼外伤职业眼病杂志*, 2009, 31 (3) : 169-172. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-1477.2009.03.003.
- He Y, Sun BJ, Li JC, et al. Clinical study of rhEGFD eyedrops for treatment of superficial punctate keratopathy associated with dry eye [J]. *Chin J Ocul Traum Occupat Eye Dis*, 2009, 31 (3) : 169-172. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-1477.2009.03.003.
- [41] 曲洪强, 高子清, 洪晶. 小牛血去蛋白提取物眼用凝胶及玻璃酸钠滴眼液治疗相关干眼症应用 [J]. *中国实用眼科杂志*, 2013, 31 (6) : 692-696. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-4443.2013.06.011.
- Qu HQ, Gao ZQ, Hong J. Deproteinised calf blood extract eye gel and sodium hyaluronate eye drops in meibomian gland related dry eye [J]. *Chin J Pract Ophthalmol*, 2013, 31 (6) : 692-696. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-4443.2013.06.011.
- [42] Márquez EB, De Ortueta D, Royo SB, et al. Epidermal growth factor receptor in corneal damage: update and new insights from recent reports [J]. *Cutan Ocul Toxicol*, 2011, 30 (1) : 7-14. DOI: 10.3109/15569527.2010.498398.
- [43] Moon HS, Li L, Yoon HJ, et al. Effect of epidermal growth factor ointment on persistent epithelial defects of the cornea [J/OL]. *BMC Ophthalmol*, 2020, 20 (1) : 147 [2020-10-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32295556/>. DOI: 10.1186/s12886-020-01408-x.
- [44] De Pascale MR, Lanza M, Sommese L, et al. Human serum eye drops in eye alterations: an insight and a critical analysis [J/OL]. *J Ophthalmol*, 2015, 2015 : 396410 [2020-10-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26504592>. DOI: 10.1155/2015/396410.
- [45] Jeng BH, Dupps WJ Jr. Autologous serum 50% eyedrops in the treatment of persistent corneal epithelial defects [J]. *Cornea*, 2009, 28 (10) : 1104-1108. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3181a2a7f6.
- [46] O'Neil EC, Henderson M, Massaro-Giordano M, et al. Advances in dry eye disease treatment [J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2019, 30 (3) : 166-178. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000569.
- [47] Alio JL, Rodriguez AE, Ferreira-Oliveira R, et al. Treatment of dry eye disease with autologous platelet-rich plasma: a prospective, interventional, non-randomized study [J]. *Ophthalmol Ther*, 2017, 6 (2) : 285-293. DOI: 10.1007/s40123-017-0100-z.
- [48] Shtein RM, Shen JF, Kuo AN, et al. Autologous serum-based eye drops for treatment of ocular surface disease: a report by the American Academy of Ophthalmology [J]. *Ophthalmology*, 2020, 127 (1) : 128-133. DOI: 10.1016/j.ophtha.2019.08.018.
- [49] Malhotra C, Jain AK. Human amniotic membrane transplantation: different modalities of its use in ophthalmology [J]. *World J Transplant*, 2014, 4 (2) : 111-121. DOI: 10.5500/wjt.v4.i2.111.
- [50] Bischoff M, Stachon T, Seitz B, et al. Growth factor and interleukin concentrations in amniotic membrane-conditioned medium [J]. *Curr Eye Res*, 2017, 42 (2) : 174-180. DOI: 10.3109/02713683.2016.1164189.
- [51] Cheng AM, Zhao D, Chen R, et al. Accelerated restoration of ocular surface health in dry eye disease by self-retained cryopreserved amniotic membrane [J]. *Ocul Surf*, 2016, 14 (1) : 56-63. DOI: 10.1016/j.jtos.2015.07.003.
- [52] Sacchetti M, Bruscolini A, Lambiasi A. Cenergermin for the treatment of neurotrophic keratitis [J/OL]. *Drugs of today (Barcelona, Spain; 1998)*, 2017, 53 (11) : 585 [2020-10-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29451275/>. DOI: 10.1358/dot.2017.53.11.2722395.
- [53] Sheha H, Tighe S, Hashem O, et al. Update on cenergermin eye drops in the treatment of neurotrophic keratitis [J]. *Clin Ophthalmol*, 2019, 13 : 1973-1980. DOI: 10.2147/OPHTH.S185184.
- [54] 中华医学会眼科学分会角膜病学组. 我国角膜上皮损伤临床诊治专家共识 (2016 年) [J]. *中华眼科杂志*, 2016, 52 (9) : 644-648. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2016.09.002.

(收稿日期: 2020-11-02 修回日期: 2021-02-03)

(本文编辑: 尹卫靖)

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, 能够答辩并承担责任。 (4) 对论文的诚信负责。 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的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。

## 本刊对论文中关键词的著录要求

本刊投稿的论文请分别在中英文摘要下方标引 3~8 个关键词以便于编制文献索引。 关键词应选取能反映文章主题概念的词或词组, 中英文关键词应一致。 投稿作者可登陆 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh> 或 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=mesh> 网站从美国国立医学图书馆的 MeSH 数据库中选取关键词, 其中文译名可参照中国医学科学院信息研究所编译的《医学主题词注释字顺表》。 未被词表收录的新的专业术语 (自由词) 可直接作为关键词使用, 但应排序在最后。 中医药关键词应从中国中医科学院中医药信息研究所编写的《中医药主题词表》中选取。 关键词中的缩写词应按《医学主题词注释字顺表》还原为全称, 每个关键词之间用“;”分隔。

(本刊编辑部)