

角膜上皮和基质对角膜上皮基底膜再生的影响

罗煜青 综述 李霞 审校

广西医科大学第一附属医院眼科, 南宁 530021

通信作者: 李霞, Email: lixiagmu066@163.com

【摘要】 基底膜是一种高度特化的细胞外基质, 广泛存在于人体的各组织中。自 19 世纪基底膜被发现以来, 人们逐渐认识了其结构和功能。角膜上皮基底膜 (EBM) 通过限制活化的纤维化因子, 参与调控角膜瘢痕形成。角膜损伤后, 角膜瘢痕的形成和持续时间由角膜 EBM 的损伤程度及再生速度决定。角膜上皮及基质共同参与了角膜 EBM 的再生。角膜上皮的迅速再生有利于初始基底膜的组装。正常的角膜基质细胞为初始基底膜提供其余组装成分。规则的角膜基质表面有利于基底膜连续再生和基质细胞定位提供 EBM 成分。本文从对基底膜的认识发展、角膜 EBM 的成分与功能、角膜 EBM 再生与角膜基质重塑的关系、EBM 再生的影响因素及相关治疗方法几个方面就角膜上皮和基质对角膜 EBM 再生的影响进行综述。

【关键词】 基底膜; 角膜上皮; 角膜基质; 上皮基底膜; 损伤修复

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81360144); 广西自然科学基金项目 (2017GXNSFAA198250); 广西医学高层次骨干人才培养项目 (139 计划) (XK2019016)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210907-00500

Effects of corneal epithelium and stroma on corneal epithelial basement membrane regeneration

Luo Yuqing, 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】 Basement membranes (BMs) are highly specialized extracellular matrices, which widely exist in various tissues of the human body. Since BMs were discovered in the 19th century, the structures and functions of BMs have been gradually recognized. The corneal epithelial basement membrane (EBM) participates in the regulation of corneal scar formation by limiting the activation of fibrotic factors. After an injury, the formation and duration of corneal stromal fibrosis are determined by the degree of EBM injury and the speed of EBM regeneration. Corneal epithelium and stroma participate in the process of EBM regeneration. The rapid regeneration of corneal epithelium is beneficial to the assembly of the nascent EBM. Functional corneal stromal cells provide the rest assembly components for the nascent EBM. The regular surface of corneal stroma is beneficial to the continuous regeneration of EBM, which provides positions for stromal cells. This paper reviewed the understanding of BMs, the composition and function of EBM, the relationship between corneal EBM regeneration and corneal stroma remodeling, the influencing factors of EBM regeneration and related clinical treatment methods to discuss the influence of corneal epithelium and stroma on EBM regeneration.

【Key words】 Basement membrane; Epithelium, corneal; Corneal stroma; Epithelial basement membrane; Wound healing

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81360144); Guangxi Natural Science Foundation (2017GXNSFAA198250); Guangxi Medical High Level Talent Training Program (139 Program) (XK2019016)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210907-00500

基底膜是一种高度特化的细胞外基质 (extracellular matrix, ECM), 广泛存在于人体中。近年来研究发现, 在组织损伤后, 基底膜通过限制纤维化相关因子参与调节组织的纤维化愈合过程。角膜透明性对于维持其光学特性至关重要。角膜上皮

基底膜 (epithelial basement membrane, EBM) 是介导角膜基质纤维化的重要调控结构。因此, EBM 的损伤修复及其与角膜基质纤维化的关系是研究组织纤维化的代表性系统之一^[1-3]。本文就基底膜的认识发展、角膜 EBM 的成分与功能、角膜 EBM 再

生与角膜基质纤维化的关系、EBM 再生的影响因素与相关治疗方法进行综述,以帮助临床医生从角膜损伤后的病理生理方面理解角膜瘢痕形成的过程及如何减轻角膜瘢痕化。

1 基底膜和角膜 EBM 概述

1.1 基底膜的认识发展及功能概述

在 19 世纪中期,研究者首次于光学显微镜下发现上皮与内皮均附着在一层连续、柔软的基底膜上。基底膜广泛存在于人体各器官中^[4]。近年来研究发现,基底膜具有多种生物学功能,其可为上皮、内皮或实质细胞提供黏附,并将其与结缔组织、神经和肌肉分开;同时,基底膜可作为指导形态发生变化和组织修复的支架。基底膜介导的细胞信号通路和细胞变化受到组织特异性基底膜成分和结构的影响^[1]。

1.2 角膜 EBM

角膜 EBM 位于角膜上皮与基质之间,是一层高度特化的 ECM。在透射电子显微镜(transmission electron microscope, TEM)下 EBM 厚度为 50~100 nm,由透明层和致密层构成。EBM 的主要成分包括层黏蛋白(laminin, LM)、IV 型胶原(collagen IV, Col IV)、硫酸乙酰肝素蛋白多糖(heparan sulfate proteoglycan, HSPG)和巢蛋白^[5-6]。LM 是 EBM 成分中最丰富的非胶原蛋白,它们可以自聚集形成网络,启动 EBM 的再生过程。LM 还可以调节上皮细胞的迁移、分化,促进伤口愈合。这个作用是 LM 通过其亚基与整合素受体或非整合素受体结合,将 EBM 与上皮黏附而实现的^[5-7]。Col IV 自聚集形成的网络决定了 EBM 的稳定性,Col IV 网络的解体将导致 EBM 降解。Col IV 以组织特异性的方式结合可溶性糖蛋白、蛋白聚糖和生长因子,完善 EBM 的屏障功能^[1,8]。HSPG 通过与其他 EBM 成分相互作用,参与组成完整的 EBM。HSPG 通过与多种表面受体结合,如成纤维细胞生长因子、骨形态发生蛋白、血小板衍生生长因子、血管内皮生长因子、转化生长因子 $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$)、上皮生长因子、肝细胞生长因子和胰岛素样生长因子,调节细胞增生、迁移和分化^[9]。巢蛋白与 EBM 其他成分有良好的亲和力,是 EBM 中重要的连接元件。在人体内有巢蛋白 1 和巢蛋白 2 共 2 种亚型,二者相互代偿,单一亚型的缺失不会导致 EBM 改变^[6]。

2 角膜透明性的维持及角膜基质纤维化

2.1 角膜基质透明性的维持

角膜位于眼的最前部,约占屈光度的 70%。角膜的透明性保证了光线的传输^[10]。角膜基质占人类角膜厚度的 80%~90%。正常的角膜基质由 Col I 和 Col V 构成。不同类型的胶原紧密堆积,形成平行分布的板层^[3,11]。此外,富含亮氨酸的蛋白多糖在 ECM 中具有重要的结构作用,其指导、调节胶原纤维生长、纤维组织及 ECM 组装。并且,富含亮氨酸的蛋白多糖胶原纤维可调节纤维间距,精确组织胶原纤维。精密的胶原纤维网络可以减少光的散射,维持角膜基质的透明性^[3,12]。

2.2 角膜基质纤维化

外伤、手术、感染和疾病发生后,角膜常发生基质纤维化,

而基质纤维化是角膜瘢痕的病理学本质。角膜基质纤维化的产生是一个动态级联的过程,包括角膜基质细胞的激活、细胞因子的释放和 ECM 异常沉积^[13]。

在角膜上皮损伤后,伤口下基质立刻出现细胞凋亡,形成无细胞区域。随后,周围的基质细胞被激活并发育为成纤维细胞。成纤维细胞迁移至伤口区,并分泌 ECM 填补伤口。在伤口闭合后,成纤维细胞退化为基质细胞,重新分泌正常的胶原纤维和蛋白多糖。这一过程使角膜恢复透明。若角膜严重受损,上皮及泪液中的纤维化相关因子 TGF- $\beta 1$ 持续以高浓度渗入基质,成纤维细胞将在其作用下继续发育为肌成纤维细胞并长期存在于伤口区。肌成纤维细胞本身不透明,并分泌紊乱的 ECM,这些特性破坏了角膜的精确组织结构,直接形成角膜瘢痕^[13-15]。

3 EBM 损伤修复与角膜基质纤维化

EBM 是介导角膜基质纤维化的重要调控结构^[1]。在正常角膜中,TGF- $\beta 1$ 存在于角膜上皮及泪液中,完整的 EBM 可阻止 TGF- $\beta 1$ 进入基质,角膜基质细胞处于静止状态。一旦 EBM 受损,TGF- $\beta 1$ 就可以渗入基质,激活角膜基质细胞,启动角膜纤维化过程。当 EBM 完全再生后,EBM 阻断 TGF- $\beta 1$ 进入基质,肌成纤维细胞凋亡,正常基质细胞重新填充伤口区,角膜恢复透明^[13,16]。

3.1 EBM 损伤与角膜基质纤维化

在角膜上皮擦伤、干眼、糖尿病角膜病变、圆锥角膜等疾病早期,仅有角膜上皮轻微受损,上皮细胞经过迁移、增生、分化后迅速覆盖伤口,角膜往往不留瘢痕^[2,17-20]。而在准分子激光屈光性角膜切削术(photorefractive keratectomy, PRK)中,角膜中央上皮、EBM 与部分基质被去除,术后 1 个月内,所有患者均会出现角膜混浊,并在 12~24 个月内出现明显混浊,之后逐渐减轻。这是因为 PRK 破坏了角膜中央 EBM,TGF- $\beta 1$ 可以渗入基质并启动纤维化过程。与 PRK 相比,准分子激光角膜原位磨镶术通过建立上皮-基质皮瓣,保留了角膜中央完整的 EBM。因此,术后角膜混浊仅存在于皮瓣边缘,而角膜中央混浊少见。飞秒激光小切口角膜基质透镜取出术(small incision lenticule extraction, SMILE)仅从角膜侧切口取出基质,尽可能保留了完整的角膜结构^[21-22]。Sun 等^[23]仅在 SMILE 侧切口处发现少量肌成纤维细胞。

在严重的外伤、感染及化学烧伤中,角膜往往在愈合后形成致密混浊。在角膜严重损伤中,角膜上皮、EBM、基质均受到广泛损伤,EBM 无法在短时间内再生^[2]。Torricelli 等^[24]对屈光度为-9.0 D 的兔眼行 PRK 术后观察发现,角膜在术后 1 个月仍明显混浊,TEM 下未观察到 EBM 再生,结果表明在角膜严重损伤后,即使伤口闭合,在 EBM 未再生的情况下,角膜混浊将持续存在。

3.2 EBM 再生与角膜基质纤维化消退

在角膜损伤后,EBM 再生与角膜基质纤维化消退密切相关。Santhanam 等^[25]通过对比屈光度为-4.5 D 的兔眼 PRK 术后(-4.5 D 组)与屈光度为-9.0 D 的兔眼 PRK 术后(-9.0 D 组)角膜情况,发现在 8~10 d 内-4.5 D 组兔角膜恢复透明,

TEM 下观察到 EBM 的完全再生,角膜前基质未发现肌成纤维细胞。相反,-9.0 D 组在术后 1 个月时角膜仍然混浊,TEM 下未观察到 EBM 再生,角膜前基质存在大量肌成纤维细胞。Marino 等^[26]对屈光度为-9.0 D 的兔眼行 PRK 术后观察发现,角膜在术后 1 个月时呈致密混浊,TEM 下观察未发现 EBM 结构;2 个月时,兔眼混浊区域出现局灶性透明,TEM 下观察可见 EBM 局部完全再生;4 个月时,角膜完全恢复透明,TEM 下观察可见 EBM 完全再生,肌成纤维细胞消失。因此,他们推测角膜基质纤维化的消退与 EBM 完全再生有关,并认为 EBM 是介导角膜基质纤维化的重要调控结构。

4 EBM 再生的影响因素

EBM 受损后,其能否迅速再生并恢复原有功能是决定角膜愈合结局的重要因素。因此,促进 EBM 再生可能是使混浊角膜恢复透明的重要手段。

4.1 EBM 再生的过程及必要条件

目前的研究表明,EBM 再生的起始步骤是角膜上皮细胞分泌的 LM 自聚集形成的网络^[7,27]。在 LM 形成新生 EBM 后,角膜基质细胞必须参与后续 EBM 成分的提供^[5]。因此,角膜上皮持续不愈合将导致 LM 合成不足,无细胞表面黏附,无法形成初始的 EBM。若角膜基质缺损严重,则基质细胞无法提供后续 EBM 成分,亦无法生成初始的 EBM。若角膜基质缺失严重,则基质细胞无法提供后续 EBM 成分,亦无法形成新生的 EBM。

4.2 角膜上皮对 EBM 再生的影响

角膜上皮持续不愈合是导致 EBM 无法正常再生的重要因素。Wilson 等^[28]对屈光度为-4.5 D 兔眼行 PRK 术后 3~4 周发生的角膜上皮持续缺损进行观察,发现上皮若未在损伤后 10~14 d 愈合即会导致角膜基质纤维化,即使该伤口在损伤后 3~4 周闭合,也不会有 EBM 再生。在重症干眼、糖尿病角膜病变、圆锥角膜和严重的角结膜炎中,疾病早期常表现为角膜上皮受损。随着病程延长,若角膜上皮长期不愈合,最终均会出现不同程度的角膜混浊^[29-32]。

角膜上皮缺损可从以下几个方面影响 EBM 再生:(1) LM 作为 EBM 的主要成分,主要由角膜上皮提供,负责启动 EBM 的再生过程。角膜上皮持续缺损导致 LM 分泌不足,无法自组装形成连续的 LM 层。只有当角膜上皮愈合后,角膜上皮细胞分泌足够的 LM 并将其锚定在上皮基底细胞表面才能形成连续的 LM 层^[33-34]。(2) 上皮缺损导致 EBM 与上皮锚定异常,直接影响 EBM 的正常功能。在圆锥角膜、角膜营养不良、糖尿病角膜病变、药物性角膜病变等疾病中,均出现了上皮基底细胞数量减少、EBM 与上皮锚定异常的情况^[35]。这些疾病往往在晚期出现角膜混浊。(3) 炎性因子白细胞介素 1 (interleukin-1, IL-1) 和基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMP) 的作用。在角膜损伤后,泪液中 IL-1 分泌增加,它可直接激活 Fas-Fas 配体系统,诱导角膜基质细胞凋亡;其次,IL-1 可驱化骨髓源性纤维细胞达到伤口区,这些成纤维细胞到达伤口区后,可发育为肌成纤维细胞,参与角膜基质纤维化过程;同时,IL-1 可驱使中性粒细胞等炎性细胞释放 MMP 作用于伤口区^[16,36]。

MMP 直接作用于细胞外基质蛋白和组成组织的分子,其中 MMP-2 与 MMP-9 可以直接降解 EBM 中 ColIV 组成的网络,导致 EBM 降解^[37]。MMP 的持续升高可直接导致角膜上皮的持续缺损及 EBM 缺失。在复发性角膜糜烂、角结膜炎、糖尿病角膜病变中均可检测到泪液中 MMP 含量的增加^[32,37-38]。一旦上皮愈合,来自泪液和角膜上皮的 IL-1 和 MMP 就不能穿透上皮,继续作用于基质^[39-40]。

因此,在角膜损伤后如何快速促进上皮愈合是减少 EBM 损害、促进 EBM 再生的重要手段。临床上常用的治疗方法包括:(1) 配戴角膜绷带镜 配戴角膜绷带镜能减轻有害物质和瞬目对角膜上皮的进一步损害^[41]。(2) 人工泪液点眼 使用人工泪液点眼可通过改善泪膜稳定性而保护角膜上皮。有研究表明,透明质酸可以促进角膜上皮细胞的迁移^[42]。(3) 局部使用类固醇类药物 结膜下注射或滴注类固醇药物能减少角膜伤口区中性粒细胞的迁移,减轻炎症对角膜上皮的影响^[43]。(4) 局部或全身使用四环素类似物 多西环素及阿奇霉素除抗菌作用外,能直接抑制 MMP 对 EBM 和基质的溶解。在反复不愈合的角膜伤口中,局部使用(结膜下注射或点眼)和口服四环素类似物可以促进角膜上皮化,减少角膜瘢痕形成^[43-44]。(5) 自体血清点眼 自体血清内含有多种抗炎物质,在长期不愈合的角膜中,可明显促进上皮愈合^[45]。(6) 角膜缘干细胞移植 对于角膜缘干细胞受损而导致上皮持续不愈合的患者应积极进行角膜缘干细胞移植,以恢复角膜上皮的更新能力,维持角膜上皮细胞的功能^[41]。

4.3 角膜基质对 EBM 再生的影响

基质缺损程度也是影响 EBM 再生的重要因素。与角膜的严重损伤相比,在较轻的角膜损伤中 EBM 完全再生和角膜恢复透明的时间均明显较短,而在大范围角膜损伤中,如穿通伤、化学烧伤、感染等,EBM 出现延迟再生或缺陷再生,甚至不再生^[46-48]。在大范围角膜损伤中,肌成纤维细胞数量更多,角膜混浊更明显且更不易消退。

角膜基质主要通过以下方面对 EBM 再生造成影响:(1) 角膜基质细胞在受损时高表达 EBM 成分。有研究表明,在兔角膜损伤后,角膜基质高表达 EBM 成分,如巢蛋白、基底膜聚糖和 ColIV。并且,在较轻的角膜损伤中,EBM 成分表达量明显多于较重的角膜损伤^[25]。Torricelli 等^[49]在人角膜的试验中观察到了类似的结果。(2) 正常角膜基质需要接近新生 EBM,才能为 EBM 再生提供原料。角膜损伤修复过程中缺损的基质部分由肌成纤维细胞及其分泌的紊乱的 ECM 填充,这一状态是造成角膜基质细胞无法接近新生 EBM 的因素^[26,48]。体外研究表明,肌成纤维细胞内弥散表达 EBM 成分,无法为 EBM 再生提供原料^[50]。(3) 角膜基质表面的规则程度可以影响 EBM 再生。Netto 等^[51]利用准分子激光路径中定位的细网筛在兔角膜表面模拟 PRK 术后基质表面的不规则,结果发现基质表面越不规则,EBM 再生越慢。基质表面的不规则不利于 LM 形成连续的新生 EBM,也不利于后续正常基质细胞定位提供 EBM 成分^[52]。

减少角膜基质损伤、保留足够数量功能正常的基质细胞和减少基质表面不规则是促进 EBM 再生的重要手段。临床上针

对角膜基质损伤的治疗方法较少,常用的方法有:(1)配戴角膜绷带镜 配戴角膜绷带镜可及时阻断有害物质对角膜基质的进一步损害^[53]。(2)丝裂霉素 C (mitomycin C, MMC) 点眼 PRK 术后常用 MMC 点眼减轻角膜基质纤维化。MMC 通过抑制分化活跃的肌成纤维细胞及其前体细胞的生长发育,为正常基质细胞重新填充受损区域提供有力条件,促进 EBM 再生,以恢复角膜透明^[52]。(3)羊膜移植 羊膜与角膜具有相似结构,可以直接覆盖伤口达到暂时替代 EBM 的作用,重建眼表^[54]。(4)激光治疗性角膜切削术 (phototherapeutic keratectomy, PTK) PTK 在已经产生瘢痕的角膜中使用激光去除混浊的前基质,并创造一个平滑的基质表面,为 EBM 再生提供良好的环境^[55]。近年来在体外研究中,组织工程学使用角膜基质细胞 3D 培养模型模拟角膜基质细胞微环境。该模型通过抗坏血酸诱导角膜成纤维细胞产生 ECM。这种自组装的 ECM 有助于研究各类生长因子在伤口愈合和组织再生中 ECM 沉积和重塑的作用^[56]。

5 小结

角膜 EBM 与角膜基质纤维化的发生和发展密切相关。EBM 能特异性阻止纤维化因子 TGF- β 1 持续渗入基质,是角膜纤维化愈合过程中的重要调控结构。角膜损伤是否破坏 EBM 影响角膜愈合的结局,在角膜损伤修复过程中,EBM 是否及时并完全再生是角膜瘢痕能否减轻,甚至恢复透明的重要因素。角膜上皮为 EBM 再生提供的初始物质 LM 和锚定结构是 EBM 再生的起始步骤。角膜上皮的迅速愈合也阻止了炎性因子 IL-1 和 MMP 的作用。因此角膜上皮快速愈合能有效促进 EBM 再生。正常的角膜基质细胞通过靠近新生 EBM,为后续 EBM 再生提供所需原料。光滑的角膜基质表面为 EBM 再生创造有利环境。在临床工作中,促进角膜上皮迅速愈合、保存足够数量功能正常的基质细胞和创造光滑的角膜基质表面是 EBM 再生的重要因素。但是针对角膜基质损伤的有效治疗方法仍较少,现阶段常使用体外模型研究各类生长因子对角膜 ECM 重塑的作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在任何利益冲突

参考文献

- [1] Saikia P, Medeiros CS, Thangavadevel S, et al. Basement membranes in the cornea and other organs that commonly develop fibrosis [J]. *Cell Tissue Res*, 2018, 374 (3) : 439 - 453. DOI: 10. 1007/s00441-018-2934-7.
- [2] Medeiros CS, Marino GK, Santhiago MR, et al. The corneal basement membranes and stromal fibrosis [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59 (10) : 4044 - 4053. DOI: 10. 1167/iovs. 18-24428.
- [3] Bukowiecki A, Hos D, Cursiefen C, et al. Wound-healing studies in cornea and skin; parallels, differences and opportunities [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18 (6) : 1257 [2021-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28604651/>. DOI: 10. 3390/ijms18061257.
- [4] Kefalides NA, Alper R, Clark CC. Biochemistry and metabolism of basement membranes [J]. *Int Rev Cytol*, 1979, 61 : 167 - 228. DOI: 10. 1016/s0074-7696(08) 61998-1.
- [5] Wilson SE, Torricelli A, Marino GK. Corneal epithelial basement membrane: structure, function and regeneration [J/OL]. *Exp Eye Res*, 2020, 194 : 108002 [2021-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32179076/>. DOI: 10. 1016/j. exer. 2020. 108002.
- [6] 吴金玲, 李霞. 角膜基底膜调控基质纤维化研究进展 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2020, 38 (10) : 895 - 899. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20200519-00355.
- [7] Wu JL, Li X. Advances in corneal basement membrane modulating stromal fibrosis [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2020, 38 (10) : 895 - 899. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20200519-00355.
- [7] Hohenester E, Yurchenco PD. Laminins in basement membrane assembly [J]. *Cell Adh Migr*, 2013, 7 (1) : 56 - 63. DOI: 10. 4161/cam. 21831.
- [8] Wu Y, Ge G. Complexity of type IV collagens: from network assembly to function [J]. *Biol Chem*, 2019, 400 (5) : 565 - 574. DOI: 10. 1515/hsz-2018-0317.
- [9] Torricelli AA, Singh V, Santhiago MR, et al. The corneal epithelial basement membrane: structure, function, and disease [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54 (9) : 6390 - 6400. DOI: 10. 1167/iovs. 13-12547.
- [10] Chen S, Mienaltowski MJ, Birk DE. Regulation of corneal stroma extracellular matrix assembly [J]. *Exp Eye Res*, 2015, 133 : 69 - 80. DOI: 10. 1016/j. exer. 2014. 08. 001.
- [11] Gallego-Muñoz P, Ibañez-Frías L, Garrote JA, et al. Human corneal fibroblast migration and extracellular matrix synthesis during stromal repair: role played by platelet-derived growth factor-BB, basic fibroblast growth factor, and transforming growth factor- β 1 [J/OL]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2018, 12 (2) : e737 - e746 [2021-08-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27860426/>. DOI: 10. 1002/term. 2360.
- [12] 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.
- [13] 袁检宝, 李霞. 角膜损伤修复与基质重塑的研究进展 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2018, 36 (4) : 317 - 320. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2018. 04. 018.
- [13] Yuan JB, Li X. Advances in corneal wound healing and stroma remodeling [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2018, 36 (4) : 317 - 320. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2018. 04. 018.
- [14] Menko AS, Walker JL, Stepp MA. Fibrosis: shared lessons from the lens and cornea [J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2020, 303 (6) : 1689 - 1702. DOI: 10. 1002/ar. 24088.
- [15] 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.
- [16] Torricelli AA, Santhanam A, Wu J, et al. The corneal fibrosis response to epithelial-stromal injury [J]. *Exp Eye Res*, 2016, 142 : 110 - 118. DOI: 10. 1016/j. exer. 2014. 09. 012.
- [17] Efraim Y, Chen F, Stashko C, et al. Alterations in corneal biomechanics underlie early stages of autoimmune-mediated dry eye disease [J/OL]. *J Autoimmun*, 2020, 114 : 102500 [2021-08-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32565048/>. DOI: 10. 1016/j. jaut. 2020. 102500.
- [18] Zhu L, Titone R, Robertson DM. The impact of hyperglycemia on the corneal epithelium: molecular mechanisms and insight [J]. *Ocul Surf*, 2019, 17 (4) : 644 - 654. DOI: 10. 1016/j. jtos. 2019. 06. 007.
- [19] Grieve K, Georgeon C, Andreiuolo F, et al. Imaging microscopic features of keratoconic corneal morphology [J]. *Cornea*, 2016, 35 (12) : 1621 - 1630. DOI: 10. 1097/ICO. 0000000000000979.
- [20] Liu CY, Kao WW. Corneal epithelial wound healing [J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2015, 134 : 61 - 71. DOI: 10. 1016/bs. pmbts. 2015. 05. 002.
- [21] 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.
- [22] Wilson SE. Biology of keratorefractive surgery-PRK, PTK, LASIK, SMILE, inlays and other refractive procedures [J/OL]. *Exp Eye Res*, 2020, 198 : 108136 [2021-08-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32653492/>. DOI: 10. 1016/j. exer. 2020. 108136.
- [23] Sun Y, Zhang T, Liu M, et al. Early corneal wound healing response

- after small incision lenticule extraction [J]. *Cornea*, 2019, 38 (12) : 1582-1588. DOI:10.1097/ICO.0000000000002105.
- [24] 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/iovs.13-12106.
- [25] Santhanam A, Marino GK, Torricelli AA, et al. EBM regeneration and changes in EBM component mRNA expression in stromal cells after corneal injury [J]. *Mol Vis*, 2017, 23 : 39-51.
- [26] Marino GK, Santhiago MR, Santhanam A, et al. Regeneration of defective epithelial basement membrane and restoration of corneal transparency after photorefractive keratectomy [J]. *J Refract Surg*, 2017, 33 (5) : 337-346. DOI:10.3928/1081597X-20170126-02.
- [27] Shaw L, Sugden CJ, Hamill KJ. Laminin polymerization and inherited disease: lessons from genetics [J/OL]. *Front Genet*, 2021, 12 : 707087 [2021-08-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34456976/>. DOI:10.3389/fgene.2021.707087.
- [28] Wilson SE, Medeiros CS, Santhiago MR. Pathophysiology of corneal scarring in persistent epithelial defects after PRK and other corneal injuries [J]. *J Refract Surg*, 2018, 34 (1) : 59-64. DOI:10.3928/1081597X-20171128-01.
- [29] Baratta RO, Schlumpf E, Buono B, et al. Corneal collagen as a potential therapeutic target in dry eye disease [J/OL]. *Surv Ophthalmol*, 2022, 67 (1) : 60-67 [2022-01-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33882269/>. DOI:10.1016/j.survophthal.2021.04.006.
- [30] Ljubimov AV. Diabetic complications in the cornea [J]. *Vision Res*, 2017, 139 : 138-152. DOI:10.1016/j.visres.2017.03.002.
- [31] Greene CA, Kuo C, Sherwin T. Aberrant patterns of key epithelial basement membrane components in keratoconus [J]. *Cornea*, 2017, 36 (12) : 1549-1555. DOI:10.1097/ICO.0000000000001393.
- [32] Fukuda K, Nishida T. Ocular allergic inflammation; interaction between the cornea and conjunctiva [J]. *Cornea*, 2010, 29 Suppl 1 : S62-67. DOI:10.1097/ICO.0b013e3181ea9b2b.
- [33] Yurchenco PD, Patton BL. Developmental and pathogenic mechanisms of basement membrane assembly [J]. *Curr Pharm Des*, 2009, 15 (12) : 1277-1294. DOI:10.2174/138161209787846766.
- [34] Yurchenco PD. Basement membranes: cell scaffolding and signaling platforms [J/OL]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2011, 3 (2) : a004911 [2021-08-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21421915/>. DOI:10.1101/cshperspect.a004911.
- [35] 曲景灏, 孙旭光. 角膜上皮层基底细胞及其基底膜的研究进展 [J]. *中华眼科杂志*, 2016, 52 (9) : 703-707. DOI:10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2016.09.015.
- Qu JH, Sun XG. Research progress of corneal epithelial basal cells and basement membrane [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2016, 52 (9) : 703-707. DOI:10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2016.09.015.
- [36] Kamil S, Mohan RR. Corneal stromal wound healing: major regulators and therapeutic targets [J]. *Ocul Surf*, 2021, 19 : 290-306. DOI:10.1016/j.jtos.2020.10.006.
- [37] Lin SR, Aldave AJ, Chodosh J. Recurrent corneal erosion syndrome [J]. *Br J Ophthalmol*, 2019, 103 (9) : 1204-1208. DOI:10.1136/bjophthalmol-2019-313835.
- [38] Gupta PK, Drinkwater OJ, VanDusen KW, et al. Prevalence of ocular surface dysfunction in patients presenting for cataract surgery evaluation [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2018, 44 (9) : 1090-1096. DOI:10.1016/j.jcrs.2018.06.026.
- [39] Barbosa FL, Chaurasia SS, Kaur H, et al. Stromal interleukin-1 expression in the cornea after haze-associated injury [J]. *Exp Eye Res*, 2010, 91 (3) : 456-461. DOI:10.1016/j.exer.2010.06.023.
- [40] Mulholland B, Tuft SJ, Khaw PT. Matrix metalloproteinase distribution during early corneal wound healing [J]. *Eye (Lond)*, 2005, 19 (5) : 584-588. DOI:10.1038/sj.eye.6701557.
- [41] 孙旭光, 王森. 重视白内障术后角膜上皮细胞功能障碍 [J]. *中华眼科杂志*, 2015, 51 (3) : 161-162. DOI:10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2015.03.001.
- Sun XG, Wang S. Pay attention to the corneal epithelial cell dysfunction after cataract surgery [J]. *Chin J Ophthalmol*, 2015, 51 (3) : 161-162. DOI:10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2015.03.001.
- [42] Seino S, Matsuoka R, Masuda Y, et al. Topical hyaluronan alone promotes corneal epithelial cell migration whereas combination with benzalkonium chloride impairs epithelial wound healing [J]. *Cutan Ocul Toxicol*, 2020, 39 (1) : 13-20. DOI:10.1080/15569527.2019.1673402.
- [43] Bian F, Pelegriño FS, Henriksson JT, et al. Differential effects of dexamethasone and doxycycline on inflammation and MMP production in murine alkali-burned corneas associated with dry eye [J]. *Ocul Surf*, 2016, 14 (2) : 242-254. DOI:10.1016/j.jtos.2015.11.006.
- [44] Iovieno A, Lambiase A, Micera A, et al. *In vivo* characterization of doxycycline effects on tear metalloproteinases in patients with chronic blepharitis [J]. *Eur J Ophthalmol*, 2009, 19 (5) : 708-716. DOI:10.1177/112067210901900504.
- [45] 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.
- [46] 徐路星, 吴金玲, 王霜宁, 等. 角膜穿透伤早期兔眼角膜上皮基底膜的修复和再生过程 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2020, 38 (2) : 93-99. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2020.02.003.
- Xu LX, Wu JL, Wang SN, et al. Procedure for early corneal basement membrane repair and regeneration in corneal penetrating injury in rabbits [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2020, 38 (2) : 93-99. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2020.02.003.
- [47] Gallego-Muñoz P, Lorenzo-Martín E, Fernández I, et al. Nidogen-2: location and expression during corneal wound healing [J]. *Exp Eye Res*, 2019, 178 : 1-9. DOI:10.1016/j.exer.2018.09.004.
- [48] Marino GK, Santhiago MR, Santhanam A, et al. Epithelial basement membrane injury and regeneration modulates corneal fibrosis after pseudomonas corneal ulcers in rabbits [J]. *Exp Eye Res*, 2017, 161 : 101-105. DOI:10.1016/j.exer.2017.05.003.
- [49] Torricelli AA, Marino GK, Santhanam A, et al. Epithelial basement membrane proteins perlecan and nidogen-2 are up-regulated in stromal cells after epithelial injury in human corneas [J]. *Exp Eye Res*, 2015, 134 : 33-38. DOI:10.1016/j.exer.2015.03.016.
- [50] Santhanam A, Torricelli AA, Wu J, et al. Differential expression of epithelial basement membrane components nidogens and perlecan in corneal stromal cells *in vitro* [J]. *Mol Vis*, 2015, 21 : 1318-1327.
- [51] Netto MV, Mohan RR, Sinha S, et al. Stromal haze, myofibroblasts, and surface irregularity after PRK [J]. *Exp Eye Res*, 2006, 82 (5) : 788-797. DOI:10.1016/j.exer.2005.09.021.
- [52] Wilson SE. Coordinated modulation of corneal scarring by the epithelial basement membrane and Descemet's basement membrane [J]. *J Refract Surg*, 2019, 35 (8) : 506-516. DOI:10.3928/1081597X-20190625-02.
- [53] Feizi S, Masoudi A, Hosseini SB, et al. Microbiological evaluation of bandage soft contact lenses used in management of persistent corneal epithelial defects [J]. *Cornea*, 2019, 38 (2) : 146-150. DOI:10.1097/ICO.0000000000001810.
- [54] 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.
- [55] Wilson SE, Marino GK, Medeiros CS, et al. Phototherapeutic keratectomy: science and art [J]. *J Refract Surg*, 2017, 33 (3) : 203-210. DOI:10.3928/1081597X-20161123-01.
- [56] McKay TB, Hutcheon A, Guo X, et al. Modeling the cornea in 3-dimensions: current and future perspectives [J/OL]. *Exp Eye Res*, 2020, 197 : 108127 [2021-08-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32619578/>. DOI:10.1016/j.exer.2020.108127.

(收稿日期:2021-09-07 修回日期:2021-12-24)

(本文编辑:刘艳 施晓萌)

