

角膜前弹力层移植术治疗圆锥角膜研究现状

赵英涵 综述 洪晶 审校

北京大学第三医院眼科, 北京 100191

通信作者: 洪晶, Email: hongjing1964@sina.com

【摘要】 角膜前弹力层分隔角膜上皮和前基质。可能与保持角膜的透明性和稳定角膜形态与生物力学有密切的联系。圆锥角膜出现前弹力层的断裂和基质胶原填充等组织病理表现。角膜前弹力层移植术是一种新型的角膜移植术, 适用于角膜接触镜治疗效果不佳, 且不适合紫外线角膜交联和角膜基质环植入治疗的进展性重度圆锥角膜患者。手术使用完整眼球或前板层角膜植片作为供体来源, 用基质床或基质袋法将植片植入患眼的角膜基质层。手术并发症包括术中角膜穿孔及术后急性角膜水肿。手术后 5 年总体成功率 84%, 术后患者视觉质量、角膜形态有明显改善, 同时可有效预防疾病进展, 推迟或避免进行穿透角膜移植术或深板层角膜移植术。该手术具有创伤小、术中及术后并发症少的优势, 但其手术技术精度高、难度大。本文就角膜前弹力层移植术的理论基础、最新的手术技术及预后和转归情况进行综述。

【关键词】 圆锥角膜; 前弹力层; 角膜前弹力层移植术

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81970768)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200307-00151

Research status of Bowman layer transplantation in the treatment of keratoconus

Zhao Yinghan, Hong Jing

Department of Ophthalmology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

Corresponding author: Hong Jing, Email: hongjing1964@sina.com

[Abstract] The Bowman membrane separates the corneal epithelium from the anterior stroma. It may be closely associated with retaining corneal transparency and stabilizing corneal morphology and biomechanics. Keratoconus presents with histopathological manifestations such as disruption of the Bowman membrane and stromal collagen filling. Bowman layer transplantation is a new type of keratoplasty for patients with progressive severe keratoconus who show no good efficacy after corneal contact lenses treatment and are not suitable for ultraviolet corneal cross-linking and corneal ring implantation therapy. The procedure uses an intact eye or anterior lamellar corneal implant as the donor and the implant is implanted into the corneal stroma of the affected eye using the stromal bed or stromal pocket method. Complications include intraoperative corneal perforation and acute postoperative corneal edema. The postoperative 5-year overall surgical success rate is 84%, with significant improvement in visual quality and corneal morphology, as well as prevention of disease progression and delay or avoidance of penetrating keratoplasty and deep lamellar keratoplasty. Bowman layer transplantation has the advantages of minimal trauma and few intraoperative and postoperative complications, but this surgical technique requires a high degree of precision and is difficult. The theoretical basis of Bowman layer transplantation, the latest surgical techniques and the prognosis and regression were reviewed in this article.

[Key words] Keratoconus; Bowman membrane; Bowman layer transplantation

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81970768)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200307-00151

圆锥角膜是一种非炎症性、双侧非对称的角膜扩张性疾病。以角膜基质变薄为主要病理改变, 表现为角膜局限性圆锥样突起及角膜曲率改变。圆锥角膜患者的视力缺陷往往表现为近视和不规则散光。随着角膜逐渐扩张和变薄, 不规则散光程度逐渐进展, 患者视力也逐渐下降进而丧失, 因此圆锥角膜

成为了角膜移植的主要适应证之一^[1]。

对于轻、中度圆锥角膜, 可采用多种治疗手段延缓疾病进展, 包括佩戴硬性透氧角膜接触镜、紫外光角膜胶原交联和角膜基质环植入^[2]。穿透角膜移植术 (penetrating keratoplasty, PK) 是重度圆锥角膜传统的首选治疗方式, 近年来深板层角膜

移植术 (deep lamellar keratoplasty, DLKP) 也逐渐成为重度圆锥角膜一种较为成熟的治疗手段。Meta 分析结果显示 DLKP 治疗圆锥角膜术后最佳矫正视力达 0.5 及以上的眼数明显少于 PK, 但 2 种治疗方案在术后角膜散光及屈光不正的等效球镜度方面无明显差异, 而 DLKP 术后发生内皮型排斥反应的患者少于 PK, 即 PK 术后视觉质量略优于 DLKP, 但 DLKP 更有利于保留患者术后角膜内皮数、减少排斥反应^[3]。目前 DLKP 是治疗未发生角膜穿孔的进展期圆锥角膜的有效手段之一, 但临床上仍缺少更安全、术后视觉效果更好的治疗手段。

随着医疗技术的不断发展, 角膜前弹力层移植术 (Bowman layer transplantation) 成为治疗进行性重度圆锥角膜的新思路之一。现有关于角膜前弹力层移植术治疗圆锥角膜的研究有限, 但已有研究对其术后进行长达 7 年的随访^[4]。由于角膜前弹力层移植术需要对基质层间进行人工分离和供体前弹力膜的处理, 手术技术难度较大, 目前尚未在临床得到广泛应用^[2]。本文就角膜前弹力层移植术的理论基础、最新的手术技术及预后和转归情况进行综述, 以提高对角膜前弹力层移植术的认识。

1 角膜前弹力层解剖及生理功能

前弹力层 (Bowman membrane) 是一层非细胞结构, 由上皮细胞和基质细胞分泌形成, 光学显微镜下表现为角膜上皮细胞和前基质之间的分界线。前弹力层平均厚度约 12 μm , 由不规则排列的 I、III、IV 和 VII 型胶原蛋白及蛋白聚糖构成^[5-6]。

前弹力层的功能尚不明确。有研究者认为角膜前弹力层不具有重要功能, 因为准分子激光屈光性角膜切削术切削角膜前弹力层后患者并未发生明显的并发症^[5-6]; 且有研究报道前弹力层先天发育不全的患者也未出现严重的临床症状^[7]。然而, 也有部分研究者认为前弹力层是角膜中重要的光学和生物力学结构, 并猜测前弹力层可能加固了角膜结构, 是维持角膜形状、保持角膜稳定性的关键结构^[2,8]。此外前弹力层分隔了角膜上皮和前基质, 因此推测其阻断了上皮细胞与前基质之间的免疫反应, 抑制了两者之间的错误修复和瘢痕形成, 维持了角膜的透明性^[9]。还有研究者提出, 角膜前弹力层作为一种生物学屏障, 可以阻止部分病毒在角膜中的扩散^[6]。

2 圆锥角膜前弹力层组织病理学病理改变

角膜基质变薄、前弹力层断裂和上皮基底膜铁质沉积是圆锥角膜经典的组织病理学改变三联症。前弹力层的组织病理学改变包括断裂、被基质胶原填充、高碘酸 Schiff 阳性结节^[10]。

圆锥角膜中存在胶原束的分离, 导致了前弹力层边缘有不同程度的变薄进而断裂, 且断裂处由前基质形成的增生性胶原组织填充^[1,11-12]。胶原成分或排列结构的改变可能导致角膜基质层结构的不稳定, 圆锥角膜基质层中胶原成分种类少于正常角膜^[13]。此外, 有研究显示在前弹力层边缘也可观察到角化细胞入侵^[12]。综合上述研究推测前弹力层在稳定角膜形态和生物力学方面有一定作用, 因此前弹力层移植手术应运而生。

3 角膜前弹力层移植术

3.1 手术适应证

前弹力层移植术适用于 Amsler-Krumeich 诊断标准 III ~ IV 期的重度圆锥角膜患者, 以及矫正视力极差或不能耐受角膜接触镜的圆锥角膜患者^[14], 以及不适合紫外线角膜交联和角膜基质环植入治疗的进展性、重度圆锥角膜患者, 也可扩大适用于进展明显的中度圆锥角膜患者^[2]。

3.2 手术方法

3.2.1 供体植片的来源 前弹力层移植术对供体的要求比 PK 更加宽泛^[2]。目前临床使用的供体材料可大致分为 2 类: 第 1 类是在供者死亡后 24 h 内取下的完整眼球^[15-16]; 第 2 类是做角膜内皮移植术剩余的前板层角膜植片, 包含角膜上皮细胞、前弹力层和部分基质^[2,16]。

完整的供体眼球在取完前弹力层的同时可用于其他角膜移植手术, 如深前板层角膜移植术 (deep anterior lamellar keratoplasty, DALK) 和角膜后弹力层内皮细胞移植术 (Descemet membrane endothelial keratoplasty, DMEK)^[17]。如果一个供体多重应用, 则在取材的切口、先后顺序和保存方法上要给予充分的考虑: 切口应在角巩膜缘处切开, 按 DMEK 的标准评价内皮细胞, 并按照 DMEK 植片的要求将供体角膜放置在改良后的 31 $^{\circ}\text{C}$ 小型器官培养基内, 进行不接触式保存^[18-19]; 在后弹力层和内皮细胞被剥离后, 剩余的前板层角膜片放入培养液内继续保存用于前弹力层植片制备^[2,19]。

通过比较 2 种类型的供体材料发现, 使用完整眼球制备前弹力层植片的成功率为 69.4% (25/36), 使用前板层角膜植片制备植片的成功率为 72.2% (26/36); 植片的撕裂是前弹力层植片制备失败的最主要原因, 占 90.5% (19/21), 其余失败的原因是植片取材过厚, 占 9.5% (2/21)^[19]。

3.2.2 植片的制备 角膜前弹力层移植术植片的制备技术多为人工剥离方法^[2]。人工剥离制备前弹力层植片有 2 种术式。第 1 种术式是由 Lie 等^[9]于 2010 年提出: 首先去除供体角膜全部上皮细胞, 向前弹力层下注射空气以分离角膜基质与前弹力层, 0.06% 台盼蓝染色前弹力层后, 用 30G 的针划开半圈前弹力层外缘, 手术镊撕下完整的前弹力层; 用直径 9.0 mm 环钻钻取制备厚度 (15 \pm 10) μm 的前弹力层植片, 并将其储存在常规使用的 31 $^{\circ}\text{C}$ 器官培养基中备用。由于前弹力层本身的弹性, 植片上皮面会自然向外卷起。第 2 种术式是由 van Dijk 等^[16]在第 1 种术式的基础上改进而来: 首先机械刮除角膜上皮细胞, 30G 的针沿角膜边缘划开完整的一圈, 使用 McPherson 手术镊和特制剥离器 (DORC International BV) 从边缘开始逐渐向中央区分离并撕下前弹力层; 环钻钻取得到直径 9.0 ~ 11.0 mm 的前弹力层植片, 并放入 70% 的酒精中 30 min 彻底去除残存的上皮细胞, 平衡盐溶液浸洗后采用与术式 1 相同的方法进行保存。

近年来随着飞秒激光技术的发展, 研究人员也开始尝试利用飞秒激光辅助制备植片^[2,20-21]。手术步骤如下: 取供体眼球, 去除角膜表面上皮细胞, 台盼蓝染色前弹力层, 生理盐水冲洗角膜表面, 负压吸引角巩膜缘; 设定飞秒激光仪器程序为前板层角膜移植, 设置最大切割直径为 10.0 mm, 切割深度为 20 μm , 自动切割获得前弹力层植片, 用 McPherson 镊取下植片

等待后续移植手术^[20]。

通过比较 5 例飞秒激光制备的植片和 5 例手工制备的植片,发现由飞秒激光制备的植片后表面更光滑,但植片更厚、且难以保证植片厚度的稳定性,同时供体必须是完整的眼球,最大切割直径为 10 mm,需要完全清除上皮细胞后才能保证切割深度的准确性^[20]。这些因素限制了飞秒激光技术在此领域的广泛应用。鉴于植片越薄、分界面越光滑,视力的提升越显著,飞秒激光制备的植片与人工剥离方式相比,并没有明显的优势^[20-21]。

3.2.3 手术方法 前弹力层移植术有基质床法和基质袋法 2 种术式,手术均在局部麻醉下进行^[2]。基质床法步骤如下:用飞秒激光切开基质层,设定切割直径为 9 mm,深度约为 60 μm ,末端留有蒂;掀开上方基质片,暴露下方植床并充分冲洗植床;将前弹力层植片放置植床表面并展平,再把表层基质片原位盖回到前弹力膜表面,对齐切口以促进切口表面上皮的尽快修复;最后在角膜表面放置角膜接触镜,以避免眼险挤压角膜表面导致植入物移位和脱出^[9]。基质袋法手术方式借鉴了 DALK 术中板层分离的技术^[15]:术前按摩眼球 10 min,在角膜缘的左右两侧用钝针头穿刺吸出前房水,然后向前房内注射消毒气体;在角膜边缘上方打开结膜,在角膜缘外 1~2 mm 处,制备 5.00 mm 长的板层切口;分离铲进行层间分离制备基质袋;通过前房内气泡在内皮面的反光折射判断剖切的深度,剖切的适宜深度为 1/2 的角膜厚度,分离过程中保持水平操作避免穿孔^[22];将前弹力层植片再次浸泡于 70% 浓度的酒精 30 s,等渗生理盐水冲洗后进行台盼蓝溶液染色;将前弹力层植片展开放入基质袋中,需注意植片应放置于正中央且完全展平;术毕用平衡盐溶液置换前房内的消毒空气,恢复眼压^[15,21]。术中可使用眼前节光相断层扫描仪观察基质袋深度,也可用于判断前弹力层植片是否放入囊袋。此外,也有术者使用镊子将折叠的植片放入基质袋,再用虹膜铲将植片展开以减小切口^[22]。

3.2.4 术后用药 术后用药原则为抗生素滴眼液如 0.5% 氯霉素滴眼液 6 次/d,用药 1 周;甾体类抗炎药滴眼液如 0.1% 地塞米松滴眼液 4 次/d,用药 1 周^[15]。

3.3 并发症

该手术的并发症较少,主要包括术中角膜穿孔,发生率为 10%。一旦发生术中角膜穿孔,可选择等待穿孔自然愈合,也可以改行 PK^[2,15-16]。手术远期的并发症有术后 3~5 年发生的急性角膜水肿,分析发现所有出现这种并发症的患者均有变态反应性结膜炎病史和术后频繁揉眼的不良习惯^[23],因此认为急性角膜水肿并非由手术直接引起。

3.4 疗效评估

3.4.1 短期疗效 视觉质量方面,术后 3 周患者的矫正远视力(corrected distance visual acuity, CDVA)和角膜接触镜矫正远视力(contact lenses-CDVA, CL-CDVA)均有明显提升,且 CL-CDVA 在术后 2 个月内仍有进一步改善^[9]。屈光参数方面,术后 1 个月时角膜平均曲率和角膜最大曲率较术前明显降低^[23];角膜最大曲率在术后 6 个月时仍有持续下降的趋势^[16]。

角膜结构变化方面,研究者为了更好地评估角膜结构的变化,将角膜基质层分为前层(角膜前表面向内侧 120 μm 范

围)、中层和后层(角膜内皮面向内侧 60 μm 范围)3 部分;通过 Pentacam 角膜地形图灰度值的变化评估角膜组织致密度(densitometry values),角膜组织致密度越高,角膜的透明性越差^[23]。术后 1 个月,中层及后层角膜组织致密度明显增加,但患者自觉视觉质量有提升^[23]。术后 1 个月角膜后表面散射值升高达到峰值,于术后 6 个月时明显降低,并在术后 1 年内保持相对稳定^[24]。术后 6 个月内角膜透明度保持良好,上皮无瘢痕形成;前弹力层植片在裂隙灯显微镜和光相断层扫描成像图像中均显示为白色细线;角膜地形图显示角膜曲率相对平滑,角膜中央变平坦^[9]。

3.4.2 长期疗效 视力改善方面,术后 1 年裸眼视力、CDVA 和 CL-CDVA 有明显改善且保持相对稳定;术后 1 年平均最佳球镜矫正视力(best spectacle-corrected visual acuity, BSCVA)有显著提高,且在术后 3 年内保持相对稳定^[16,23-24]。术后 3 年内有 72.2% (13/18) 的患眼 BSCVA 有提高,22.2% (4/18) 的患眼保持稳定,5.6% (1/18) 的患眼有所下降;而术后 3 年内最佳角膜接触镜矫正视力(best contact lens corrected visual acuity, BCLVA)与术前相比并无改善;术后 5~7 年内 BSCVA 保持相对稳定,较术前有明显改善^[16]。术后 5 年内患者视力 Snellen 分级,有 38% (5/13) 的患者评分提高至少 2 级,15% (2/13) 的患者提高 1 级,31% (4/13) 的患者无提高或下降,15% (2/13) 的患者出现下降;而术后 5 年内各时间点平均 BCLVA 均与术前相比无明显改善^[23]。

屈光参数方面,术后 1 年时,角膜总高阶像差均方根、4 阶像差均方根、5 阶像差均方根及球差较术前有显著的提升,而彗差和 3 阶像差均方根较术前并未表现出明显差异^[24]。研究还发现,术后 1 年角膜前后表面的高阶像差较术前均有显著降低,但后表面高阶像差的改善程度更为明显,推测是由于大多数植片放置于深层基质所导致^[24]。术后 3 年内 90% (18/20) 的患眼表现出前表面 SimK、角膜最大曲率和后表面角膜平均曲率的下降且保持相对稳定;同时患眼的平均等效球镜有明显下降,但柱镜无明显改善^[16]。van Dijk 等^[23] 研究也发现,角膜平均曲率与角膜最大曲率在术后 5 年内保持稳定。

角膜结构变化方面,术后 1 年,角膜中心区域(直径 < 2 mm)的前层角膜的角膜组织致密度有所降低,而该位置深层角膜的角膜组织致密度却有所升高;角膜旁中间区域(直径 2~6 mm)以及周边区(直径 6~10 mm)的中层和深层角膜组织致密度均有明显升高;术后 2 年,角膜最薄点厚度较术前有提升,但中心角膜厚度无明显改善;同时前层角膜的角膜组织致密度首次出现明显升高^[23]。术后 3 年,角膜中心及最薄点平均厚度均较术前有增加,角膜内皮细胞密度无明显变化^[16]。术后 5 年,角膜最薄点厚度保持相对稳定,中心角膜厚度仍无明显改变,前、中及后层角膜组织致密度均保持相对稳定,且较术前有明显改善^[23]。Kaplan-Meier 分析手术总体 5 年成功率约为 84%,手术成功意味着患者在术后 5 年内未出现疾病进展及严重并发症;内皮细胞密度在术后 5 年内保持相对稳定。5 年内无患者需要再次角膜移植(包括 PK、DALK)^[23]。对比角膜交联术后 1 年和 3 年的失败率为 8%~33%,认为角膜前弹力

层移植术是有效延缓疾病进展的治疗手段^[5,23]。

3.5 优缺点分析

综合上述临床实践结果,分析角膜前弹力层移植术有以下 8 个方面优点。第一,前弹力层移植手术相比于 PK 和 DALK 对角膜结构影响更小,手术时间短,创伤性小,尽可能保护了角膜的完整度^[10]。第二,前弹力层移植是完全的眼外操作,与 PK 和 DALK 相比,术中无切口也无缝合,因此避免了切口或缝合相关并发症的发生,而且术后护理更加简单^[2,9,25]。第三,因为前弹力层是非细胞结构,所以术后不会出现免疫排斥现象^[23]。第四,发生术中炎症及脉络膜出血等术后并发症的概率低^[4]。第五,术后皮质类固醇用药时间短,术后类固醇相关并发症发生率低。第六,术后视力恢复所需时间短于 PK 和 DALK^[9]。第七,分层制备植片可实现供体眼球的多次利用^[10,17]。第八,若手术失败可以更换为其他角膜移植术进行治疗^[6,9]。

同时,角膜前弹力层移植术也有如下的缺点,使其尚未成为主流治疗手段。第一,患眼角膜基质层分离得到基质袋或基质床的操作精度要求高,需要术者有丰富的手术经验,否则会导致术中后弹力层穿孔的并发症。第二,角膜前弹力层的生理功能尚未达成共识,且其在圆锥角膜发病机制中起到的作用也尚不明确,尽管临床实践中取得了一定的疗效,仍需进行进一步的理论研究。第三,目前接受角膜前弹力层移植术的患者数量少,有关其安全性和有效性的研究缺少对照组,因此也缺少相关循证医学资料。

4 总结与展望

角膜前弹力层移植术适用于不适宜角膜交联手术的重度或进展性圆锥角膜患者。与传统角膜移植术相比,角膜前弹力层移植术具有手术创伤更小、术后恢复更快的特点。其对供体材料要求低,可以应用内皮活性差或无活性保存的供体角膜,也可以应用角膜内皮取材后的剩余供体材料。此手术可以有效控制病情的进展,且术后患者病情若持续进展,可再次行 PK 和 DALK。然而目前受限于手术技术较为精细及眼科医生对这种手术方法不熟悉,临床上尚未广泛应用。有限的研究初步显示其在提高患者视觉质量、改善角膜形态方面有较好的疗效。未来仍有待更多的研究进一步证明其安全性和有效性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Khaled ML, Helwa I, Drewry M, et al. Molecular and histopathological changes associated with keratoconus [J/OL]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 7803029 [2022-06-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28251158>. DOI: 10.1155/2017/7803029.
- [2] Dragnea DC, Birbal RS, Ham L, et al. Bowman layer transplantation in the treatment of keratoconus [J/OL]. *Eye Vis (Lond)*, 2018, 5: 24 [2022-06-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30238016>. DOI: 10.1186/s40662-018-0117-y.
- [3] 施节亮, 冯一帆, 郁继国, 等. 深板层角膜移植术与穿透角膜移植术治疗圆锥角膜临床疗效的 Meta 分析 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2012, 30(10): 926-931. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2012.10.017.
Shi JL, Feng YF, Yu JG, et al. Meta analysis of deep lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty for keratoconus [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2012, 30(10): 926-931. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2012.10.017.

- [4] Zygoura V, Birbal RS, van Dijk K, et al. Validity of Bowman layer transplantation for keratoconus: visual performance at 5-7 years [J/OL]. *Acta Ophthalmol*, 2018, 96(7): e901-e902 [2022-06-28]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29855169>. DOI: 10.1111/aos.13745.
- [5] Sharma B, Dubey A, Prakash G, et al. Bowman's layer transplantation: evidence to date [J]. *Clin Ophthalmol*, 2018, 12: 433-437. DOI: 10.2147/OPHTH.S141127.
- [6] Wilson SE, Hong JW. Bowman's layer structure and function: critical or dispensable to corneal function? A hypothesis [J]. *Cornea*, 2000, 19(4): 417-420. DOI: 10.1097/00003226-200007000-00001.
- [7] Kasner L, Mietz H, Green WR. Agenesis of Bowman's layer. A histopathological study of four cases [J]. *Cornea*, 1993, 12(2): 163-170. DOI: 10.1097/00003226-199303000-00013.
- [8] Marshall J. The 2014 Bowman Lecture-Bowman's and Bruch's: a tale of two membranes during the laser revolution [J]. *Eye (Lond)*, 2015, 29(1): 46-64. DOI: 10.1038/eye.2014.240.
- [9] Lie J, Droutsas K, Ham L, et al. Isolated Bowman layer transplantation to manage persistent subepithelial haze after excimer laser surface ablation [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2010, 36(6): 1036-1041. DOI: 10.1016/j.jcrs.2010.03.032.
- [10] Rabinowitz YS. Keratoconus [J]. *Surv Ophthalmol*, 1998, 42(4): 297-319. DOI: 10.1016/s0039-6257(97)00119-7.
- [11] Mas Tur V, MacGregor C, Jayaswal R, et al. A review of keratoconus: diagnosis, pathophysiology, and genetics [J]. *Surv Ophthalmol*, 2017, 62(6): 770-783. DOI: 10.1016/j.survophthal.2017.06.009.
- [12] Sherwin T, Brookes NH. Morphological changes in keratoconus: pathology or pathogenesis [J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2004, 32(2): 211-217. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2004.00805.x.
- [13] 玄猛, 张妍, 王淑荣. 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, Zhang Y, Wang SR. 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.
- [14] Parker JS, van Dijk K, Melles GR. Treatment options for advanced keratoconus: a review [J]. *Surv Ophthalmol*, 2015, 60(5): 459-480. DOI: 10.1016/j.survophthal.2015.02.004.
- [15] van Dijk K, Parker J, Tong CM, et al. Midstromal isolated Bowman layer graft for reduction of advanced keratoconus: a technique to postpone penetrating or deep anterior lamellar keratoplasty [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2014, 132(4): 495-501. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2013.5841.
- [16] van Dijk K, Liarakos VS, Parker J, et al. Bowman layer transplantation to reduce and stabilize progressive, advanced keratoconus [J]. *Ophthalmology*, 2015, 122(5): 909-917. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.12.005.
- [17] Heindl LM, Cursiefen C. Split-cornea transplantation—a novel concept to reduce corneal donor shortage [J]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2012, 229(6): 608-614. DOI: 10.1055/s-0031-1299494.
- [18] Groeneveld-van Beek EA, Lie JT, van der Wees J, et al. Standardized 'no-touch' donor tissue preparation for DALK and DMEK: harvesting undamaged anterior and posterior transplants from the same donor cornea [J]. *Acta Ophthalmol*, 2013, 91(2): 145-150. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2012.02462.x.
- [19] Groeneveld-van Beek EA, Parker J, Lie JT, et al. Donor tissue preparation for Bowman layer transplantation [J]. *Cornea*, 2016, 35(12): 1499-1502. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000905.
- [20] Parker JS, Huls F, Cooper E, et al. Technical feasibility of isolated Bowman layer graft preparation by femtosecond laser: a pilot study [J]. *Eur J Ophthalmol*, 2017, 27(6): 675-677. DOI: 10.5301/ejo.5000990.
- [21] Tong CM, van Dijk K, Melles G. Update on Bowman layer transplantation [J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2019, 30(4): 249-255. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000570.
- [22] Blasberg C, Geerling G, Schrader S. Bowman layer transplantation in progressive keratoconus—what is it good for? [J]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2017, 234(6): 776-779. DOI: 10.1055/s-0043-111085.
- [23] van Dijk K, Parker JS, Baydoun L, et al. Bowman layer transplantation: 5-year results [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2018, 256(6): 1151-1158. DOI: 10.1007/s00417-018-3927-7.
- [24] Luceri S, Parker J, Dapena I, et al. Corneal densitometry and higher order aberrations after Bowman layer transplantation: 1-year results [J]. *Cornea*, 2016, 35(7): 959-966. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000860.
- [25] Choudhary DS, Agrawal N. New surgical modality for management of corneal perforation using Bowman membrane [J]. *Cornea*, 2018, 37(7): 919-922. DOI: 10.1097/ICO.0000000000001587.

(收稿日期:2022-07-20 修回日期:2023-02-16)

(本文编辑:张宇 骆世平)