

## 角膜缘干细胞种植术研究进展及应用前景

王滢琀 综述 接英 审校

首都医科大学附属北京同仁医院 北京同仁眼科中心 北京市眼科研究所 北京市眼科学与视觉科学重点实验室, 北京 100730

通信作者: 接英, Email: jie\_yingcn@aliyun.com

**【摘要】** 外伤或疾病所致的角膜缘损伤可导致角膜缘干细胞缺乏(LSCD)。重度 LSCD 是临床诊疗中一类较为棘手的疾病,角膜缘干细胞移植术(LSCT)是其主要治疗方法。角膜缘干细胞种植术(SLET)是一种创新的 LSCT 技术。其手术方法是去除患眼表面的纤维血管翳,将供体眼的少量角膜缘上皮组织剪成微小组织块,使其上皮面朝上移植于受体患眼角膜表面,并以羊膜为载体修复眼表。通过术后定期随访可以发现,组织块不断扩张移行,并于术后 2 周左右完成角膜上皮化。与其他 LSCT 术式相比,SLET 操作简单、取材少、可重复进行,且具有良好的临床应用前景,本文对 SLET 的研究进展进行综述。

**【关键词】** 角膜缘干细胞; 角膜缘干细胞缺乏; 角膜缘干细胞种植术

**基金项目:** 国家自然科学基金(81970764); 首都卫生研究与发展科研专项(2022-1-1081); 北京市医院管理局登峰人才计划(1-1-1-2-301-1); 青年北京学者(022); 北京市高层次公共卫生技术人才建设项目; 北京市属医学科研院所公益发展改革试点项目(PWD&RPP-MRI, JYY2023-6)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210115-00042

### Research on simple limbal epithelial transplantation and its application prospects

Wang Yinghui, Jie Ying

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

Corresponding author: Jie Ying, Email: jie\_yingcn@aliyun.com

**【Abstract】** Damage to limbal due to injury or disease can lead to limbal stem cell deficiency (LSCD). Severe LSCD is difficult to diagnose and treat clinically, while limbal stem cell transplantation (LSCT) is the main treatment. Simple limbal epithelial transplantation (SLET) is a novel technique for LSCT. The procedure involves removing the fibrovascular pannus from the recipient eye, cutting the limbal tissue from the donor eye into tiny pieces, transplanting the epithelial side up onto the corneal surface of the recipient eye, and using amniotic membrane as a carrier to repair the ocular surface. Regular follow-up shows that the corneal epithelialization is completed at approximately two weeks postoperatively through the continuous expansion and migration of the tissue. Compared with other LSCT procedures, SLET is simple to perform, requires less biopsy, and has good repeatability. In addition, SLET has shown good clinical prospects. This article reviews the research progress of SLET.

**【Key words】** Limbal stem cells; Limbal stem cell deficiency; Simple limbal epithelial transplantation

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81970764); Capital Health Research and Development of Special (2022-1-1081); Beijing Hospitals Authority Ascent Plan (1-1-1-2-301-1); The Youth Beijing Scholars Program (022); High Level Public Health Technical Talents Construction Project from Beijing; Beijing Municipal Public Welfare Development and Reform Pilot Project for Medical Research Institutes (PWD&RPP-MRI, JYY2023-6)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210115-00042

角膜缘干细胞缺乏(limbal stem cell deficiency, LSCD)是角膜缘干细胞数量减少或功能损伤所致角膜上皮稳态失衡性眼表疾病<sup>[1]</sup>。当角膜缘干细胞受损或丢失时,可引起角膜结膜化,严重时可导致视力下降。LSCD 根据病变受累范围可分为 3

期<sup>[2]</sup>。对于轻中度 LSCD 主要采用非手术治疗;对于重度 LSCD,若是单眼受累,可考虑自体角膜缘干细胞种植术(simple limbal epithelial transplantation, SLET);若是双眼 LSCD 则需考虑异体 SLET(allogeneic SLET, allo-SLET)<sup>[3]</sup>。目前,我国有关

SLET 的研究报道较少,且临床医师对于 SLET 的适应证、手术方式选择等缺乏系统认知。为此,本文总结了国内外 SLET 的研究进展,以期促进我国在该术式上的临床应用及科研进展。

## 1 LSCD

角膜上皮细胞是位于角膜表面的复层鳞状上皮,由角膜缘干细胞增殖分化而成。角膜缘干细胞位于角膜缘上皮基底部,主要分布于 Vogt 栅栏区乳头状结构中的角膜缘基底细胞层<sup>[4]</sup>。正常情况下,其通过产生短暂扩充细胞移行分化为终末分化细胞,以水平向心运动联合垂直运动的方式不断更新角膜上皮细胞<sup>[5]</sup>。角膜缘部位的多种疾病和手术均可导致 LSCD。其临床表现为反复或持续性的角膜上皮缺损、进行性角膜血管化、上皮结膜化、角膜表面瘢痕化,严重者可出现视力障碍,甚至盲<sup>[2]</sup>。根据病变侵犯视轴及角膜缘的范围是否大于 50%,可将 LSCD 分为 3 期<sup>[6]</sup>。对于 I 期 LSCD 患者,可采取药物保守治疗;对于重度 LSCD(Ⅲ期),手术是其主要治疗措施<sup>[7]</sup>。

## 2 重度 LSCD 的治疗方法

角膜缘干细胞移植术(limbal stem cell transplantation, LSCT)是重度 LSCD 的主要治疗方法。LSCT 包括角膜缘组织直接移植、体外培养角膜缘干细胞移植以及在体培养角膜缘干细胞移植三大类,每类手术按照供体来源不同,又进一步分为自体 and 异体移植。其中自体结膜角膜缘移植(conjunctival limbal autograft, CLAU)和培养角膜缘上皮移植(cultured limbal epithelial transplantation, CLET)较为常用<sup>[3]</sup>。自体 CLAU 是指从健眼取带有部分结膜的角膜缘组织,并将其植入患眼。对于全角膜缘 LSCD 的患者,CLAU 通常取材较多,健眼易发生术后医源性 LSCD。CLET 将自体或同种异体来源的角膜缘组织块进行体外细胞培养扩增,待获得足量细胞时,进行二期手术。但 CLET 的 2 次手术间隔时间较长,且体外培养细胞技术要求高,限制了其广泛临床应用。因此,Sangwan 等<sup>[8]</sup>提出了一种新的 LSCT 技术,称为 SLET,该技术结合了 CLAU 和 CLET 的优点,避免了以上 2 种方法的局限性,显示出良好的临床应用前景。

## 3 SLET

### 3.1 SLET 适应证与禁忌证

SLET 主要适用于单眼部分或全角膜缘的 LSCD,如热烧伤、化学烧伤、眼表肿物、翼状胬肉和累及角膜缘部位的手术,以及其他 LSCT 手术失败后的二次手术<sup>[9-11]</sup>。对于双眼全角膜缘 LSCD 患者,如双眼化学损伤、热烧伤等,以及拒绝从健眼取材的单眼 LSCD 患者,可采用 allo-SLET<sup>[12-13]</sup>。对于严重化学伤造成的巩膜缺血、眼部自身免疫性疾病、重症干眼以及眼瘢痕性类天疱疮,由于眼表缺少角膜缘干细胞增殖分化的良好环境,是 SLET 手术的相对禁忌证<sup>[8,14]</sup>。

### 3.2 SLET 手术方法

**3.2.1 自体 SLET** 对于单眼 LSCD 患者,于对侧健眼上方取 1~2 mm×2 mm 大小的角膜缘组织,切成 8~10 小块。清除患眼角膜表面的纤维血管翳,用纤维蛋白胶将羊膜固定于眼表,

将供眼的角膜缘组织块上皮面朝上,分散固定在除瞳孔区外的羊膜上,术后佩戴软性角膜绷带镜 7 d 加以保护<sup>[8]</sup>。有研究者对 SLET 进行改良,提出了“三明治”疗法,即在原操作的基础上,覆盖第二层羊膜,使角膜缘组织被内外两层羊膜包裹<sup>[15]</sup>。此法不仅可以有效固定组织块,而且为角膜缘干细胞提供了一个在体的培养基。Malyugin 等<sup>[16]</sup>开展了不使用纤维蛋白胶的 SLET,即对受体眼表面进行植床的准备后,在角膜缘附近角膜上做数个 1 mm 左右切口,将供眼的角膜缘组织块插入切口内后用缝线固定羊膜。但此法术后会形成瘢痕,因此仅在术者无法获得纤维蛋白胶的情况下,作为一种备选方案。

**3.2.2 allo-SLET** 对于双眼 LSCD 患者,可取亲属或眼库来源的植片行 allo-SLET。对角膜缘组织来源于亲属者,其手术方法同自体 SLET,但要避免取材面积过大造成医源性 LSCD。对植片来源于眼库的 allo-SLET,取材面积不受限。allo-SLET 为同种异体移植,术后无法避免免疫排斥反应的发生<sup>[13]</sup>。

因此,对于单眼重度 LSCD 患者,首选自体 SLET,若患者拒绝自体取材,或对侧眼条件较差无法取材时,则选择 allo-SLET。目前,还没有研究比较传统 SLET 术式与“三明治”法的疗效。在实际临床应用中,术者可根据其手术习惯及患者眼表情况选择单层或双侧羊膜覆盖。

### 3.3 SLET 手术临床效果

SLET 手术成功的主要标准为形成完整且稳定的角膜上皮,次要标准为术后视力提高<sup>[8]</sup>。

**3.3.1 因化学烧伤进行的 SLET** 化学烧伤引起的 LSCD 是 SLET 的主要适应证。在总样本量为 253 例的大样本研究中,96% 的患者是眼部烧伤导致的单眼 LSCD,在平均 1.48 年的随访中,有 78% 的患者手术成功且未见明显术后并发症,69% 的患者在平均 1.2 年的随访中,最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)明显提高<sup>[14,17-19]</sup>。胡晓丹等<sup>[20]</sup>于 2019 年首次在国内报道了该方法,对 7 例因眼部烧伤造成的单眼 LSCD 患者进行了 6 个月以上的随访,结果显示所有患眼均能形成完整而稳定的角膜上皮,且视力均较术前有不同程度提高。

**3.3.2 因眼表肿物和翼状胬肉进行的 SLET** 也有少量报道将 SLET 用于翼状胬肉、眼表鳞状上皮瘤等非 LSCD 病例的治疗。对于其他术式疗效不佳的复发性翼状胬肉,使用 SLET 联合胬肉切除术进行治疗,术后角膜上皮稳定再生,BCVA 提高且无并发症<sup>[10-11,21]</sup>。一项多中心研究纳入 5 例眼表鳞状上皮瘤患者,其中单纯行肿瘤切除的 2 例患者术后均发生了 LSCD,而应用 SLET 联合肿瘤切除的 3 例患者术后未出现 LSCD<sup>[9]</sup>。

**3.3.3 allo-SLET** 目前关于 allo-SLET 的病例报道较少。Vasquez-Perez 等<sup>[22]</sup>对 1 例因丝裂霉素治疗结膜黑色素瘤引起单眼 LSCD 的患者选择 allo-SLET 进行治疗,术后 3 个月时,病毒性角膜基质炎复发。Iyer 等<sup>[12]</sup>对重度 LSCD 患者进行了 allo-SLET,结果显示 94.44% (17/18) 于术后 (22.5±9.14) d 完成了角膜上皮化,72.22% (13/18) 在术后 (33.06±10.73) d 获得了 0.2 以上的 BCVA,因此其认为 allo-SLET 可以实现快速上皮化,从而防止了上皮迁延不愈带来的不利影响。

**3.3.4 与其他 LSCT 的疗效比较** 与 CLAU 和 CLET 相比,

SLET 具有一定优势。Arora 等<sup>[23]</sup>将 20 例慢性碱烧伤患者随机分为 CLAU 组和 SLET 组,2 个组患者术后的睑球粘连分级、角膜血管化分级、角膜清晰度、视力比较差异均无统计学意义,说明 2 种术式在实现眼表上皮化和逆转新生血管方面均有效。Basu 等<sup>[19]</sup>对 30 例 CLET 失败的患者又进行了 SLET,在平均 2.3 年的随访中,80% 的患者预后良好,BCVA、新生血管、角膜混浊程度均有显著改善,在成功案例中,62.5% 的患者 BCVA 改善到 0.1 甚至更高。

**3.3.5 SLET 术后二期增殖性手术** 对于 SLET 术后行二次角膜移植手术的效果,也有研究进行了报道。Gupta 等<sup>[24]</sup>对化学烧伤患者 7 例 7 眼于 SLET 术后(9.5±11.9)个月又进行了穿透角膜移植术(penetrating keratoplasty, PK),结果显示 6 眼在 PK 术后(15.1±5.4)个月植片仍保持透明。Singh 等<sup>[25]</sup>对因化学烧伤而造成单眼 LSCD 的 11 例患儿在 SLET 术后接受深前板层角膜移植术,结果显示在术后(13±4.6)个月的随访中,8 眼手术成功,6 眼视力得到提高。

#### 3.4 SLET 术后移植细胞的转归

SLET 术后移植细胞的转归可用印记细胞学(impression cytology, IC)及角膜活体共聚焦显微镜(*in vivo* confocal microscopy, IVC)进行较为直观的评估。手术成功者可观察到上皮中结膜细胞消失及星状或纺锤状的角膜上皮细胞<sup>[26]</sup>。这种异常形态的角膜上皮常出现于伤口愈合期间,由于细胞内肌动蛋白被重新排列,使细胞伸长<sup>[27]</sup>。手术失败者可在角膜上皮内观察到结膜杯状细胞。Baus 等<sup>[14]</sup>利用免疫组化技术发现手术成功的患眼角膜上皮不存在 MUC5AC 及 CK19 等结膜标志物,而上皮祖细胞标志物 p63 及角膜缘干细胞标志物 DNP63a 和 ABCG2 呈阳性。该研究结果与 IC 及 IVC 所示一致。

为了研究角膜上皮细胞的扩增模式,Mittal 等<sup>[28]</sup>对 4 例 SLET 术后患者进行定期随访,每次复查时均对患眼行荧光素钠染色并用裂隙灯显微镜拍照,结果发现移植后角膜上皮细胞的生长呈多向性,每个移植的组织块均在其周围形成角膜上皮岛,直到相邻的上皮细胞岛相互接触,形成完整的角膜上皮。此外,每个移植的角膜缘组织块并非都具有增殖分化的能力,而非活动的角膜缘组织将逐渐被周围扩张的角膜上皮膜所覆盖。目前认为,术后 14 d 内受体眼可完成眼表上皮化。Pedrotti 等<sup>[29]</sup>在 10 例 LSCD 患者术前及术后的多次随访中用 IVC 记录了植片及角膜上皮形态的变化,结果显示术后 1 个月,可见边界不清的高反光角膜缘组织块;术后 2 个月,相同的组织块面积变小,边缘呈锯齿状;术后 3 个月,组织块几乎不可见;术后 6 个月,组织块完全消失,并被透明的角膜上皮所取代,术后 12 个月与术后 6 个月的结果无明显差异。以上研究证实了 SLET 是一种通过移植角膜缘干细胞使角膜上皮增殖的有效方法。

在角膜上皮细胞扩增中,纤维蛋白酶及羊膜的使用具有重要作用。纤维蛋白酶使植片与患眼角膜间形成紧密连接,使移植植物充分利用角膜表面的微环境,以确保上皮再生<sup>[30]</sup>;其也可通过抑制细胞迁移从而防止角膜结膜化,并促进角膜缘干细胞增殖分化<sup>[31]</sup>;还可通过延缓羊膜的分解来延长其作用时间<sup>[30]</sup>。

Amescua 等<sup>[15]</sup>用高分辨率光学相干断层扫描观察到,羊膜在 SLET 术后至少存续了 4 个月。人羊膜细胞可以表达多种抗血管形成因子和抗炎物质,抑制免疫细胞活性,诱导外周免疫耐受,逆转炎症损伤<sup>[32]</sup>;其还可表达多种生长因子,促进角膜上皮再生<sup>[33]</sup>;同时其亦可下调转化生长因子 β 及其受体的表达,起到抗纤维化和抗粘连的作用<sup>[34]</sup>。

#### 3.5 SLET 手术危险因素及术后并发症

Vazirani 等<sup>[17]</sup>应用 Cox 比例风险模型进行预测,发现术前睑球粘连以及 SLET 与角膜移植术同时进行是手术失败的主要原因,Gupta 等<sup>[18]</sup>的研究结果与其一致。受体眼的并发症主要为 LSCD 复发、进行性角膜结膜化、进行性睑球粘连以及角膜炎,常出现在术后 6 个月内<sup>[35]</sup>。另外,持续 6 个月以上的角膜上皮缺损、植片溶解以及化脓性肉芽肿,也有病例报道<sup>[35]</sup>。1 例 11 岁因化学烧伤患儿在接受 SLET 后出现了角膜上皮异常增生<sup>[36]</sup>。目前,尚无大量研究报道供体眼的并发症。在一项涉及 125 例化学或热烧伤患者的研究中,有 28% 的供体眼出现暂时性的结膜下出血,可于术后 1 个月内自行吸收,仅有 1 例患者的供体眼出现了医源性 LSCD<sup>[14]</sup>。

## 4 展望

从目前的研究看来,SLET 是治疗 LSCD 的一种安全、有效的方法。虽然目前还缺少比较 SLET、CLAU 或 CLET 疗效的大样本随机对照试验,但由于 SLET 具有取材少、取材和移植在一次手术中完成、医源性 LSCD 风险低、可重复进行等优点,因此与其他 LSCD 相比显示出明显优势。也有研究取少量口腔黏膜组织,采用 SLET 的手术方法进行口腔黏膜上皮移植术,用于 LSCD 的治疗,可以完全避免眼表取材的损伤,但其有效性及安全性仍需大量临床试验进行证实<sup>[37]</sup>。尽管 LSCD 技术发展迅速,但植片大小、固定方式及摆放位置的选择仍需探索。另外,如何进一步提高成功率,减少供体损伤,以及如何采用其他来源的干细胞用于 LSCD 的治疗仍需深入研究。

**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] 梁庆丰,王乐滢.解读角膜缘干细胞缺乏诊疗的国际共识[J].中华眼科杂志,2021,57(2):95-99. DOI:10.3760/cma.j.cn112142-20200816-00537. Liang QF, Wang LY. An interpretation of global consensus on the diagnosis and management of limbal stem cell deficiency[J]. Chin J Ophthalmol, 2021, 57(2):95-99. DOI:10.3760/cma.j.cn112142-20200816-00537.
- [2] Deng SX, Kruse F, Gomes J, et al. Global consensus on the management of limbal stem cell deficiency[J]. Cornea, 2020, 39(10):1291-1302. DOI:10.1097/ICO.0000000000002358.
- [3] Haagdorens M, Van Acker SI, Van Gerwen V, et al. Limbal stem cell deficiency: current treatment options and emerging therapies[J/OL]. Stem Cells Int, 2016, 2016:9798374 [2024-05-10]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26788074/. DOI:10.1155/2016/9798374.
- [4] Schermer A, Galvin S, Sun TT. Differentiation-related expression of a major 64K corneal keratin *in vivo* and *in culture* suggests limbal location of corneal epithelial stem cells[J]. J Cell Biol, 1986, 103(1):49-62. DOI:10.1083/jcb.103.1.49.
- [5] Vazirani J, Nair D, Shanbhag S, et al. Limbal stem cell deficiency-demography and underlying causes[J]. Am J Ophthalmol, 2018, 188:99-103. DOI:10.1016/j.ajo.2018.01.020.



- [6] Deng SX, Borderie V, Chan CC, et al. Global consensus on definition, classification, diagnosis, and staging of limbal stem cell deficiency [J]. *Cornea*, 2019, 38(3): 364–375. DOI: 10.1097/ICO.0000000000001820.
- [7] Ghareeb AE, Lako M, Figueiredo FC. Recent advances in stem cell therapy for limbal stem cell deficiency: a narrative review [J]. *Ophthalmol Ther*, 2020, 9(4): 809–831. DOI: 10.1007/s40123-020-00305-2.
- [8] Sangwan VS, Basu S, MacNeil S, et al. Simple limbal epithelial transplantation (SLET): a novel surgical technique for the treatment of unilateral limbal stem cell deficiency [J]. *Br J Ophthalmol*, 2012, 96(7): 931–934. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2011-301164.
- [9] Narang P, Mittal V, Menon V, et al. Primary limbal stem cell transplantation in the surgical management of extensive ocular surface squamous neoplasia involving the limbus [J]. *Indian J Ophthalmol*, 2018, 66(11): 1569–1573. DOI: 10.4103/ijo.IJO\_348\_18.
- [10] Mednick Z, Boutin T, Einan-Lifshitz A, et al. Simple limbal epithelial transplantation for recurrent pterygium; a case series [J]. *Am J Ophthalmol Case Rep*, 2018, 12: 5–8. DOI: 10.1016/j.ajoc.2018.07.006.
- [11] Hernández-Bogantes E, Amescua G, Navas A, et al. Minor ipsilateral simple limbal epithelial transplantation (mini-SLET) for pterygium treatment [J]. *Br J Ophthalmol*, 2015, 99(12): 1598–1600. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2015-306857.
- [12] Iyer G, Srinivasan B, Agarwal S, et al. Outcome of allo simple limbal epithelial transplantation (alloSLET) in the early stage of ocular chemical injury [J]. *Br J Ophthalmol*, 2017, 101(6): 828–833. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2016-309045.
- [13] Bhalekar S, Basu S, Sangwan VS. Successful management of immunological rejection following allogeneic simple limbal epithelial transplantation (SLET) for bilateral ocular burns [J/OL]. *BMJ Case Rep*, 2013, 2013: bcr2013009051 [2024-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23505089/>. DOI: 10.1136/bcr-2013-009051.
- [14] Basu S, Sureka SP, Shanbhag SS, et al. Simple limbal epithelial transplantation: long-term clinical outcomes in 125 cases of unilateral chronic ocular surface burns [J]. *Ophthalmology*, 2016, 123(5): 1000–1010. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.12.042.
- [15] Amescua G, Atallah M, Nikpoor N, et al. Modified simple limbal epithelial transplantation using cryopreserved amniotic membrane for unilateral limbal stem cell deficiency [J]. *Am J Ophthalmol*, 2014, 158(3): 469–475. DOI: 10.1016/j.ajo.2014.06.002.
- [16] Malyugin BE, Gerasimov MY, Borzenok SA. Glueless simple limbal epithelial transplantation; the report of the first 2 cases [J]. *Cornea*, 2020, 39(12): 1588–1591. DOI: 10.1097/ICO.0000000000002467.
- [17] Vazirani J, Ali MH, Sharma N, et al. Autologous simple limbal epithelial transplantation for unilateral limbal stem cell deficiency: multicentre results [J]. *Br J Ophthalmol*, 2016, 100(10): 1416–1420. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2015-307348.
- [18] Gupta N, Joshi J, Farooqui JH, et al. Results of simple limbal epithelial transplantation in unilateral ocular surface burn [J]. *Indian J Ophthalmol*, 2018, 66(1): 45–52. DOI: 10.4103/ijo.IJO\_602\_17.
- [19] Basu S, Mohan S, Bhalekar S, et al. Simple limbal epithelial transplantation (SLET) in failed cultivated limbal epithelial transplantation (CLET) for unilateral chronic ocular burns [J]. *Br J Ophthalmol*, 2018, 102(12): 1640–1645. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2017-311506.
- [20] 胡晓丹, 于静, 李思源, 等. 自体角膜缘干细胞种植术治疗单眼角膜缘干细胞缺乏的临床观察 [J]. *中华眼科杂志*, 2019, 55(12): 923–927. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2019.12.010.  
Hu XD, Yu J, Li SY, et al. Clinical observation of autologous simple limbal epithelial transplantation for unilateral limbal stem cell deficiency [J]. *Chin J Ophthalmol*, 2019, 55(12): 923–927. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2019.12.010.
- [21] Boutin T, Mednick Z, Zhou TE, et al. Simple limbal epithelial transplantation to treat recurring kissing pterygium [J/OL]. *Can J Ophthalmol*, 2019, 54(2): e54–e57 [2024-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30975360/>. DOI: 10.1016/j.cjco.2018.06.003.
- [22] Vasquez-Perez A, Nanavaty MA. Modified allogenic simple limbal epithelial transplantation followed by keratoplasty as treatment for total limbal stem cell deficiency [J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2018, 26(8): 1189–1191. DOI: 10.1080/09273948.2017.1332229.
- [23] Arora R, Dokania P, Manudhane A, et al. Preliminary results from the comparison of simple limbal epithelial transplantation with conjunctival limbal autologous transplantation in severe unilateral chronic ocular burns [J]. *Indian J Ophthalmol*, 2017, 65(1): 35–40. DOI: 10.4103/0301-4738.202312.
- [24] Gupta N, Farooqui JH, Patel N, et al. Early results of penetrating keratoplasty in patients with unilateral chemical injury after simple limbal epithelial transplantation [J]. *Cornea*, 2018, 37(10): 1249–1254. DOI: 10.1097/ICO.0000000000001681.
- [25] Singh D, Vanathi M, Gupta C, et al. Outcomes of deep anterior lamellar keratoplasty following autologous simple limbal epithelial transplant in pediatric unilateral severe chemical injury [J]. *Indian J Ophthalmol*, 2017, 65(3): 217–222. DOI: 10.4103/ijo.IJO\_880\_16.
- [26] Prabhasawat P, Luangaram A, Ekpo P, et al. Epithelial analysis of simple limbal epithelial transplantation in limbal stem cell deficiency by *in vivo* confocal microscopy and impression cytology [J]. *Cell Tissue Bank*, 2019, 20(1): 95–108. DOI: 10.1007/s10561-018-09746-3.
- [27] Jester JV, Ho-Chang J. Modulation of cultured corneal keratocyte phenotype by growth factors/cytokines control *in vitro* contractility and extracellular matrix contraction [J]. *Exp Eye Res*, 2003, 77(5): 581–592. DOI: 10.1016/S0014-4835(03)00188-x.
- [28] Mittal V, Jain R, Mittal R. Ocular surface epithelialization pattern after simple limbal epithelial transplantation: an *in vivo* observational study [J]. *Cornea*, 2015, 34(10): 1227–1232. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000573.
- [29] Pedrotti E, Chiarego C, Cozzini T, et al. *In vivo* confocal microscopy of the corneal-conjunctival transition in the evaluation of epithelial renewal after sLET [J/OL]. *J Clin Med*, 2020, 9(11): 3574 [2024-05-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33171960/>. DOI: 10.3390/jcm9113574.
- [30] Kheirkhah A, Casas V, Raju VK, et al. Sutureless amniotic membrane transplantation for partial limbal stem cell deficiency [J]. *Am J Ophthalmol*, 2008, 145(5): 787–794. DOI: 10.1016/j.ajo.2008.01.009.
- [31] Yeung AM, Faraj LA, McIntosh OD, et al. Fibrin glue inhibits migration of ocular surface epithelial cells [J]. *Eye (Lond)*, 2016, 30(10): 1389–1394. DOI: 10.1038/eye.2016.127.
- [32] Navas A, Magaña-Guerrero FS, Domínguez-López A, et al. Anti-inflammatory and anti-fibrotic effects of human amniotic membrane mesenchymal stem cells and their potential in corneal repair [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2018, 7(12): 906–917. DOI: 10.1002/sctm.18-0042.
- [33] Tseng SC. HC-HA/PTX3 purified from amniotic membrane as novel regenerative matrix; insight into relationship between inflammation and regeneration [J/OL]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(5): ORSFh1–8 [2024-05-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27116665/>. DOI: 10.1167/iovs.15-17637.
- [34] 沈美婷, 林静, 何雨茜, 等. 羊膜促眼表组织重建的作用及相关分子机制的研究进展 [J]. *生命科学*, 2019, 31(8): 849–855. DOI: 10.13376/j.cbbs/2019104.  
Shen MT, Lin J, He YX, et al. The function and the molecular mechanism of human amniotic membrane in promoting cornea tissue regeneration [J]. *Chin Bull Life Sci*, 2019, 31(8): 849–855. DOI: 10.13376/j.cbbs/2019104.
- [35] Jackson CJ, Myklebust Ernø IT, Ringstad H, et al. Simple limbal epithelial transplantation: current status and future perspectives [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2020, 9(3): 316–327. DOI: 10.1002/sctm.19-0203.
- [36] Bhalekar S, Basu S, Sangwan VS. Successful management of immunological rejection following allogeneic simple limbal epithelial transplantation (SLET) for bilateral ocular burns [J/OL]. *BMJ Case Rep*, 2013, 2013: bcr2013009051 [2024-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23505089/>. DOI: 10.1136/bcr-2013-009051.
- [37] Kara N, Dogan L. Simple oral mucosal epithelial transplantation in a patient with bilateral limbal stem cell deficiency [J]. *Eye Contact Lens*, 2021, 47(1): 65–67. DOI: 10.1097/ICL.0000000000000744.

(收稿日期: 2024-06-10 修回日期: 2025-03-04)

(本文编辑: 刘艳 施晓萌)

