

· 综 述 ·

角膜内皮功能失代偿治疗的现状及研究进展

吴益明 综述 李炜 审校

厦门大学眼科研究所 福建省眼科与视觉科学重点实验室, 厦门 361102

通信作者: 李炜, Email: wei1018@xmu.edu.cn

【摘要】 角膜内皮功能失代偿是由角膜内皮细胞(CECs)密度下降至某一临界值所引起的疾病,可引起患者角膜水肿混浊且视力受到影响。CECs 在人体内几乎不能再生,随年龄增长细胞数量会逐渐减少;当受到病理性因素影响,如炎症、外伤、感染等,会发生不可逆性损伤。传统治疗手段包括穿透角膜移植和后板层角膜内皮移植,但因供体短缺、术后并发症及技术难度等问题在临床中使用受限。近年来,随着对 CECs 生物学机制及角膜移植技术的深入研究,细胞治疗(包括细胞注射和组织工程角膜内皮移植)、药物干预(如 ROCK 抑制剂、抗氧化应激药物)及基因治疗(CRISPR/Cas9、RNA 干扰等)等新兴方式逐步发展。本文综述了角膜内皮功能失代偿的传统与新兴治疗方式,结合手术方式、细胞来源、药物治疗与基因靶向策略,对比其优势与局限,并探讨未来发展趋势,以期为临床治疗和研究提供理论支持。

【关键词】 角膜内皮; 内皮功能失代偿; 角膜移植; 细胞治疗; 药物治疗; 基因治疗

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81970773); 国家重点研发计划(2018YFA0107301)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20211014-00561

Current status and research progress in the treatment of corneal endothelial decompensation

Wu Yiming, Li Wei

Eye Institute of Xiamen University, Fujian Provincial Key Laboratory of Ophthalmology and Visual Science, Xiamen 361102, China

Corresponding author: Li Wei, Email: wei1018@xmu.edu.cn

【Abstract】 Corneal endothelial decompensation is a condition caused by a decline in corneal endothelial cells (CECs) density below a critical threshold, leading to corneal edema, clouding, and impaired vision. CECs have minimal regenerative capacity in the human body and gradually decrease in number with age. When affected by pathological factors such as inflammation, trauma or infection, irreversible damage can occur. Traditional treatments include penetrating keratoplasty and posterior lamellar endothelial keratoplasty. However, their application in clinical practice is limited due to problems such as donor shortage, postoperative complications and technical challenge. In recent years, with advances in the understanding of CECs biology and corneal transplantation techniques, emerging approaches such as cell therapy (including cell injection and tissue-engineered endothelial grafts), pharmacological interventions (such as ROCK inhibitors and anti-oxidative stress drugs), and gene therapy (such as CRISPR/Cas9 and RNA interference) have been developed. This review summarizes both traditional and emerging treatments for corneal endothelial decompensation, comparing their advantages and limitations in terms of surgical method, cell source, pharmaceutical therapy, and gene-targeting strategy, and discusses future development trends to provide theoretical support for clinical treatment and research.

【Key words】 Endothelium, corneal; Endothelial decompensation; Corneal transplantation; Cell therapy; Drug therapy; Gene therapy

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81970773); National Key R&D Program (2018YFA0107301)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20211014-00561

角膜内皮层位于角膜最内层,由单层的六角形扁平细胞镶嵌构成。内皮细胞间通过紧密连接和缝隙连接等形成后层角膜的屏障功能,并通过其屏障功能和液泵功能防止过多的房水

渗入基质层^[1]。因此,角膜内皮细胞(corneal endothelial cells, CECs)结构和功能的完整对维持角膜透明性和正常生理功能具有非常重要的作用。人角膜内皮细胞(human corneal

endothelial cells, hCECs) 来源于胚胎期神经嵴细胞, 胚胎发育后 hCECs 在 G1 期停滞而无法分裂, 成年后 hCECs 以每年 0.3% ~ 0.6% 的速度丢失^[2-4]。小范围内皮损伤可由损伤区周围正常的内皮细胞迁移进行代偿。当由于各种原因, 如年龄、感染、外伤、手术以及角膜内皮营养不良等引起 CECs 数目减少到一定程度时, 就会引起角膜内皮功能失代偿^[5], 不能维持正常角膜的生理功能, 从而出现角膜基质和上皮持续性水肿, 进而严重影响视力。穿透角膜移植术 (penetrating keratoplasty, PKP) 或角膜内皮移植是传统的治疗手段, 但存在角膜供体来源受限、供体角膜的内皮质量不高以及术后排斥等问题^[6], 影响了角膜内皮功能失代偿的治疗。近年来, 新兴的治疗方法, 如药物促进角膜内皮修复、CECs 体外扩增后移植、组织工程角膜内皮构建、基因治疗等引起了眼科临床的极大关注。本文就角膜内皮功能失代偿治疗的现状及发展进行综述。

1 手术治疗

为治疗角膜内皮功能失代偿患者, 自 1906 年 PKP 问世以来, 多位研究者从中汲取灵感, 结合临床经验先后创立后板层角膜移植术 (posterior lamellar keratoplasty, PLK)、深板层角膜内皮移植术 (deep lamellar endothelial keratoplasty, DLEK) 等术式^[7-10] (表 1)。不同于因角膜缝合、缝合线断裂与脓肿、术后散光与伤口裂开、同种异体移植物的排异反应而产生较多并发症的 PKP^[15], DLEK 等术式术后并发症有所降低^[16], 但由于技术条件的限制以及对角膜组织结构与生理功能理解的局限性, 该类术式的供体制备方案或术后评价仍不理想。

表 1 治疗角膜内皮功能失代偿不同术式的发展及特点

术式	年份	创立者	术式特点
穿透角膜移植术	1906	Zirm ^[7]	(1) 适用于全层角膜受累的患者; (2) 易发生切口愈合延迟、感染及术后高散光等并发症
后板层角膜移植术	1956	Tillett ^[8]	术中将角膜翻转, 缝合植片与植床。术式难度较高、术中前房稳定性降低、术后易并发缝线相关并发症
后板层角膜移植术	1998	Melles 等 ^[9]	(1) 利用注入前房的气泡使植片与植床贴合后缝合切口, 减少过多的缝线刺激; (2) 术后大切口仍需要缝合, 散光较严重, 术中难度高, 对器械精度要求较高
深板层角膜内皮移植术	2001	Terry 等 ^[10]	在内皮面覆盖黏弹剂, 稳定前房且能够在术后被完全清除
剥离后弹力层角膜内皮移植术	2004	Melles 等 ^[11]	植片由极少量的后基质层、后弹力层与内皮层构成
后弹力层角膜内皮移植术	2006	Melles 等 ^[12]	(1) 植片由后弹力层与内皮层构成; (2) 不适用于有眼部合并症患者
无内皮移植的后弹力层剥离手术	2012	Shah 等 ^[13]	(1) 通过剥离局部病变区域的后弹力层而不进行内皮移植的治疗; (2) 仅适用于角膜内皮功能轻度失代偿或角膜内皮病变早期患者
角膜后弹力层前内皮移植术/后弹力层前角膜内皮移植术	2014	Agarwal 等 ^[14]	对供体角膜进行特殊的取材方式, 保留紧贴后弹力层的一层基质层, 取材要求较高

注: 后板层角膜移植术在没有特指的情况下一般为 1998 年 Melles 等^[9]发明的术式, 该术式也是目前主流角膜内皮移植术术式的基础

为了改良术式, 降低 DLEK 手动板层分离和切除的挑战性, Melles 等^[11]结合在研究中发现去除角膜基质层的植片可能不影响治疗效果的成果, 创立了剥离后弹力层角膜内皮移植术 (Descemet stripping endothelium keratoplasty, DSEK)。在当前临床工作中, 根据术前植片的处理方式不同, 术式主要被细分为: 手工剥离型 DSEK^[11]、自动角膜刀剥离型后弹力层角膜内皮移植术 (Descemet stripping automatic endothelium keratoplasty, DSAEK)^[17]、超薄植片-自动角膜刀剥离型后弹力层角膜内皮移植术 (UT-Descemet stripping automatic endothelial keratoplasty, UT-DSAEK)^[18]、飞秒激光辅助型 DSEK (femtosecond laser-assisted Descemet stripping endothelial keratoplasty, FS-DSEK)^[19]、飞秒激光和准分子激光辅助型角膜内皮移植术 (femtosecond and excimer laser-assisted endothelial keratoplasty, FELEK)^[20]。随后, Melles 等^[12]进一步改进技术以去除植片中的基质层, 将仅含有后弹力层与内皮层的植片移植至患者角膜, 近半数患眼最佳矫正视力达到了 1.0, 其将该技术命名为后弹力层角膜内皮移植术 (Descemet membrane endothelium keratoplasty, DMEK)。为了节约供体, 该团队继续开发了 Hemi-DMEK^[21] 和 Quarter-DMEK^[22]。以 DMEK 为基础, Einan-Lifshitz 等^[23]开发了运用飞秒激光制备移植物的飞秒激光和准分子激光辅助型后弹力层角膜内皮移植术 (femtosecond and excimer laser-assisted Descemet membrane endothelium keratoplasty, FE-DMEK)。对于近 20 年内涌现的术式, 张阳阳等^[24]综述了 DSEK、DSAEK、UT-DSAEK、DMEK 的术后情况, 相比 PKP, 这 4 种术式术后视力恢复快、视觉质量高、角膜植片透明率高、免疫

排斥反应发生率低; DSAEK 与 UT-DSAEK 术后早期植片脱位率较低; DMEK 术后继发性青光眼发生率低; UT-DSAEK 较其他 3 种术式术后原发性供体衰竭发生率低。在术前制备植片中引入飞秒激光方面, FS-DSEK 术后散光程度低于 DSAEK, 但最佳矫正视力不理想^[17]; FELEK 通过准分子激光使移植植物变得光滑以规避 FS-DSEK 的缺点^[18], 能达到类似 DMEK 的术后效果; FE-DMEK 术后与 DMEK 相似, 但移植植物脱离率和气泡再发生率降低^[25]。

对角膜的进一步研究也催生了以下 2 种方案为代表的术式。在研究 CECs 的生理功能方面, Shah 等^[13]发现在角膜后部多形性营养不良和 Fuchs 角膜内皮营养不良患者中, 将局部角膜后弹力层剥离后不进行角膜内皮的移植, 术后周围 CECs 向内迁移覆盖损伤区后, 角膜水肿能够自行消退, 这是首次明确在局部损伤角膜后弹力层后 CECs 向损伤区迁移聚集的病例。有研

究者将该术式命名为无内皮移植的后弹力层剥离手术 (Descemetorhexis without endothelial keratoplasty, DWEK/Descemet stripping only, DSO)^[13,26-27]。在角膜解剖结构方面, Dua 等^[28]发现后弹力层基质面紧贴一个边界清晰的无细胞层, 将其命名为后弹力膜前膜 (pre-Descemet layer, PDL), 并根据其特性创造性地开发了角膜后弹力层前内皮移植术, 或称后弹力层前膜角膜内皮移植术 (pre-Descemet endothelial keratoplasty, PDEK)^[14], 即将植片制备为 PDL、后弹力层与内皮层的复合物进行移植, 术后发现额外含有 PDL 的植片卷曲程度较小, 植片贴附良好。黄挺等^[29]率先在国内开展了 18 例 PDEK, 发现 PDEK 植片较易展平和固定, 术后 16 例角膜内皮植片贴附平整, 2 例内皮植片脱离; 术后 6 个月, 14 例患者角膜透明, 最佳矫正视力为 0.4~1.0, 中央角膜厚度较术前显著变薄。

手术治疗角膜内皮失代偿经历了长足的发展。目前, DSEK 与 DMEK 已成为国际上较为主流的术式, DMEK 因其术前制备植片难度较高、术中植片展开难度大等原因在国内大部分医疗机构中并未广泛开展^[30], 但其术后更快、更优的视力恢

复特点正在促使国内眼科临床向 DMEK 努力。除此之外, DMT 作为适用于早期角膜内皮失代偿患者的一种再生医学术式也具有较大的发展潜力, 配合药物治疗或许能在早期阶段逆转角膜内皮失代偿。而 PDEK 作为一种主要基于植片制备研究的产物, 或许能为角膜内皮移植术的供体来源研究打开新的局面。

2 细胞治疗

角膜移植术是治疗角膜内皮功能失代偿的首选, 尽管该技术提供了更快、更可预测的视力康复, 但侵入性、移植物脱离或脱位、内皮细胞早期大量流失、供体短缺等缺点依旧限制其发展。为了解决这些问题, 相关研究者尝试了基于细胞的治疗方法, 主要包括细胞注射以及组织工程角膜内皮移植术 (tissue-engineered endothelial keratoplasty, TE-EK)。

2.1 基于细胞的治疗方式在实验中的探索

2.1.1 细胞疗法的细胞来源探索 在体外实验中, 除了对 hCECs 临床移植潜能的研究之外, 对于在体外实验中具有分化为 CECs 潜能的细胞也备受关注 (表 2), 如胚胎干细胞、诱导多

表 2 具有成功诱导分化为 CECs 潜能的细胞及特点

细胞来源	诱导方法	结局标志物检测
人胚胎干细胞	(1)与角膜基质细胞和晶状体上皮细胞共培养 ^[31] ;	ATP1A1、ATP1B1
	(2)在含有 2 种 Smad 信号抑制剂培养基、含有 Wnt 抑制剂培养基中分步培养 ^[32] ;	AQP1、ATP1A1、COL8A1、ZO-1
	(3)在含有 2 种 Smad 信号抑制剂培养基、牛 CECs 条件培养基中分步培养 ^[33] ;	AQP1、COL8A、Na ⁺ -K ⁺ -ATPase、ZO-1 等
	(4)在含有 ROCK 抑制剂的培养基中扩增, 消化后至人角膜后弹力层上培养 ^[34]	Na ⁺ -K ⁺ -ATPase、ZO-1 等
iPSCs	(1)在含有 GSK-3 与 TGF-β/SMAD 信号的双重抑制剂培养基、含有 WNT 信号抑制剂培养基中分步培养 ^[35] ;	AQP、ATP1A1、CDH2、COL8A1、COL8A2、N-cadherin、Na ⁺ -K ⁺ -ATPase、ZO-1
	(2)在 EB 培养基、含有 N(2)-L-丙氨酸-L-谷氨酰胺与 bFGF 培养基、含有 IGF-1、LIF、IL-6 与 TNF-α 培养基中分步培养 ^[36] ;	ATP1A1、N-cadherin、PITX2、ZO-1 等
	(3)在含有 2 种 Smad 信号抑制剂与 Wnt 抑制剂培养基、Wnt 激动剂培养基、Smad 信号抑制剂与 ROCK 抑制剂培养基中分步培养 ^[37] ;	ATP1A1、N-cadherin、ZO-1
	(4)在含有视黄酸与 bFGF 的培养基、ROCK 抑制剂与 TGF-β/SMAD 抑制剂培养基中分步培养 ^[38] ;	ATP1A1、N-cadherin、SLC4A11、ZO-1 等
	(5)在含有 2 种 SMAD 抑制剂的培养基、含有 AMPK 与 PI3K/AKT 激动剂培养基中分步培养 ^[39]	AQP1、COL8A1、Na ⁺ -K ⁺ -ATPase、ZO-1 等
鼠胚胎干细胞、iPSCs	在全反式视黄醛的 EB 培养基、LECCM 培养基中分步培养 ^[40]	AQP1、N-cadherin、Na ⁺ -K ⁺ -ATPase、Vimentin、VE-cadherin、ZO-1 等
鼠胚胎成纤维细胞	利用多种化学小分子将小鼠胚胎成纤维细胞重编程为化学诱导的神经嵴干细胞, 随后进一步诱导为化学诱导的 CECs ^[41]	AQP1、N-cadherin、Na ⁺ -K ⁺ -ATPase、ZO-1
鼠皮肤源性前体细胞	在含有视黄酸和 GSK 3-β 抑制剂的培养基中培养 ^[42]	Na ⁺ -K ⁺ -ATPase、ZO-1
人骨髓源性内皮祖细胞	与 CECs 在 Transwell 系统中与 CECs 的条件培养基共培养 10 d ^[43]	AQP1、NSE 等
人牙髓干细胞	在含有 L-丙氨酸-L-谷氨酰胺、b-FGF 的培养基、hCECs 条件培养基分步培养 ^[44]	ATP1A1、COL4A2、COL8A2、ZO-1
人脂肪组织来源的间充质干细胞	在含有 GSK-3 与 TGF-β/SMAD 信号的双重抑制剂培养基、含有 PDGF-BB 和 DKK-2 蛋白的培养基中分步培养 ^[45]	AQP1、Na ⁺ -K ⁺ -ATPase、ZO-1
人皮肤毛囊干细胞	在毛囊干细胞增殖培养基、角膜内皮样细胞分化培养基中分步培养 ^[46]	ATP1A1、Col8A1、PITX2、TJP -1
人皮肤源性前体细胞	在含有硫酸软骨素和层粘连蛋白的培养基中与培养 B4G12 细胞 (hCECs 细胞系) 的 Transwell 系统共培养 ^[47-48]	Na ⁺ -K ⁺ -ATPase、ZO-1

注: CECs: 角膜内皮细胞; iPSCs: 诱导多能干细胞



能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSCs)及其他有潜力替代 CECs 的细胞(胚胎成纤维细胞、骨髓干细胞等),其中胚胎干细胞的使用存在一定程度的伦理风险。

2.1.2 细胞疗法的移植技术探索 CECs 的原代培养、多能干细胞分化以及从其他细胞来源获取 CECs 是开发治疗角膜内皮疾病的细胞疗法的基础,但治疗的成功与否取决于将其输送到前房的方法^[49]。细胞在递送时应具有足够的活性,并黏附在角膜内表面。目前递送 CECs 的方法主要有 2 种:一是将细胞通过微量注射器注射到眼前房中;二是将细胞接种在生物工程移植植物表面,再使用角膜内皮移植术将移植植物植入到角膜内表面。

细胞注射侵入性较小、技术要求较低且不需要特殊载体,但是每次注射所需细胞量较多,可能有堵塞小梁网、阻止房水流出以致升高眼压的风险,在理论上细胞也有可能通过体循环播散至其他组织。细胞注射在动物实验上表现出较好的治疗效果(表 3)。为了增强细胞的黏附性、维持细胞正常形态,ROCK 抑制剂或磁性材料常被一起注射入前房。

表 3 细胞注射治疗角膜内皮功能失代偿在动物实验中的成功运用

受体动物	注射细胞类型	合并注射物	最长观察时间
兔	兔角膜内皮祖细胞		3 周 ^[50]
	兔 CECs	ROCK 抑制剂	2 周 ^[51-53]
	兔 CECs	磁性材料	5 周/1 年 ^[54-55]
	人角膜内皮祖细胞		3 周 ^[56]
	hCECs	ROCK 抑制剂	3 周 ^[57]
	人角膜内皮前体细胞	烟酰胺	2 周 ^[38]
	人角膜内皮样细胞	ROCK 抑制剂	1 个月 ^[48]
	人角膜内皮样细胞		3 周 ^[58]
猫	猫 CECs	ROCK 抑制剂	1 个月 ^[59]
猴	猴 CECs	ROCK 抑制剂	3 个月 ^[53]
	猴 CECs	ROCK 抑制剂	1 年 ^[60]
	hCECs	ROCK 抑制剂	3 个月 ^[60]
	人角膜内皮前体细胞	烟酰胺	3 年 ^[38]
	人角膜内皮样细胞	ROCK 抑制剂	2 年 ^[47]

注:CECs:角膜内皮细胞;hCECs:人角膜内皮细胞

TE-EK 几乎可以适用于所有角膜内皮功能失代偿,不仅所需的细胞量较少,而且可以通过受控方式贴合到正确的位置。然而,与手术治疗方式一样,移植植物处理困难、移植植物脱离、移植植物引起的屈光不正等并发症的处理依旧是一个难题。对于承载细胞的支架材料选择,除了材料的透明性、折射率接近 1.38 以匹配角膜^[61]、能够使营养物质和代谢残留物通过外,尽可能保证植片贴合基质层、促进 CECs 的黏附和保持 CECs 的表型也是治疗成功与否的关键。因 CECs 自身可以分泌胶原蛋白以组成后弹力层,若

支架材料可降解也是一大亮点。目前,生物支架、聚合物支架以及生物工程内皮单层片等多种材料已用于实验研究(表 4)^[2]。

2.2 基于细胞的治疗方式在临床中的运用

有研究者将 ROCK 抑制剂与经体外培养传代的 CECs 混合,注射入 11 眼存在大泡性角膜病变且角膜内皮层上未检测到细胞的患眼前房,患者俯卧 3 h 使 CECs 沉降并附着在受体角膜上,术后 24 周 11 眼的角膜保持透明;术后 5 年,11 眼中有 10 眼角膜内皮功能恢复正常^[62-63]。这项临床试验成功地将基础研究转化至临床,证明了原代培养 CECs 的治疗潜力。Parikumar 等^[64]在 3 例大泡性角膜病变患者前房中插入 1 片纳米复合凝胶片,待凝胶片保持到位后在凝胶片与角膜之间注射含有人角膜内皮前体细胞的溶液,术后 3 d 取出凝胶片,镜检发现凝胶片上没有残留的人角膜内皮前体细胞。密切随访至术后 18 个月,结果显示该方法能消除患者的大泡性角膜病变。对于细胞注射,Kinoshita 等^[62]认为移植后的细胞可能会通过小梁网的静脉引流迁移到体循环中,理论上存在形成异位肿瘤的风险。然而,在治疗后 2 年的随访评估中,其团队未检测到任何患者有任何部位的肿瘤生长。

TE-EK 作为一种潜在的治疗方案,在临床上展现出了较好的预后。Auffarth 等^[65]使用一种类似生物工程内皮单层片的亲水丙烯酸材料制作的人工内皮层作为移植植物,对 2 例内皮失代偿导致的慢性角膜水肿患者进行 DMEK,术后 1 d 中央角膜厚度恢复明显,并在 17 个月的随访中保持稳定。

更低的伦理风险、更少的细胞使用促使细胞治疗方案的诞生,尤其是通过前房内注射体外培养的 hCECs,不仅能提高供体利用率,更能减小对眼部结构的创伤、减少与异体组织相关的并发症产生,但在该方案中仍有亟待解决的相关问题,诸如明确 CECs 培养的最优参数、细胞转归、长期预后^[66]。而 TE-EK 作为替代传统的 PKP、角膜内皮移植术的一种技术,在植片制备的选择中具有相当广的优势,但选择一种能被广大医患接受的支架材料仍需要接受时间的考验。

3 药物治疗

药物是治疗角膜内皮功能失代偿较为理想的手段。角膜病变早期,临床上一般使用高渗的脱水剂,如甘油、一定浓度的

表 4 TE-EK 支架材料

支架分类	支架材料
生物支架	脱细胞组织:主要包括人角膜基质层、牛角膜基质片、兔角膜基质片、猪角膜基质片、罗非鱼鱼鳞片等组织经过脱细胞处理
聚合物支架	脱细胞膜:猪角膜后弹力层、人羊膜、人晶状体前囊等组织经过脱细胞处理 天然聚合物:丝素蛋白、弹性蛋白原、胶原蛋白等天然聚合物经混合或者经过特殊处理 合成聚合物:壳聚糖水凝胶、羟丙基壳聚糖、聚乙二醇水凝胶、甲基丙烯酸明胶、聚己内酯等合成材料
生物工程内皮单层片	由细胞自身的细胞外基质组装而成,产生完全生物相容性的结构

注:TE-EK:组织工程角膜内皮移植术

氯化钠溶液或者葡萄糖溶液局部点眼,同时应用人工泪液点眼以缓解眼部刺激症状,应用抗生素眼膏涂眼预防感染。但这些传统手段不能解决角膜内皮功能失代偿的根本病变。当前,已经进入临床试验的角膜内皮功能失代偿潜在药物方案的治疗机制主要集中在促进 CECs 存活、增殖和迁移及减少氧化应激、细胞凋亡方面(表 5)。其中,ROCK 通路抑制剂是治疗角膜内皮疾病很有希望的候选药物之一,其他尚有开发潜力的 ROCK 通路抑制剂还包括 Thiazovivin 等。对角膜内皮功能失代偿其他方面机制的认识也促使研究者筛选或开发了一系列药物,如达沙替尼、碳酸锂、米诺环素、雷帕霉素、姜黄素、槲皮素、莱菔硫烷、氧化震颤素、甲芬那酸、辅酶 Q10、烟酰胺及其衍生物等。

4 基因治疗

角膜内皮功能失代偿的原因之一是基因组改变,目前有 4 种能导致角膜内皮功能失代偿且具有明确遗传起源的角膜内皮营养不良,即多形性角膜营养不良、先天性遗传性内皮营养不良、X 连锁内皮营养不良和 Fuchs 角膜内皮营养不良。Fuchs 角膜内皮营养不良是其中最常见角膜内皮营养不良,在 40 岁以上人群中的全球患病率为 4%~5%。尽管 *SLC4A11*、*ZEB1*、*COL8A2* 等不同基因的改变与该疾病有关,但染色体 18q21 的 *TCF4* 基因内具有 CTG 三核苷酸重复扩增序列是该疾病最常见的遗传改变,根据人种的不同,患者中该基因的突变率为 26%~79%。*TCF4* 蛋白表达失调导致蛋白功能丧失、RNA 重复介导的毒性或重复相关的非 AUG 依赖性翻译产生的毒性重复肽可能是致病原因^[67]。纠正这些基因改变或避免其相关影响的基因治疗手段会减少对角膜移植的需求(表 6),以使更多的角膜供体组织可用于其他目的。Rong 等^[68]运用 CRISPR/Cas9 技术靶向 *TCF4* 基因的三核苷酸重复扩增序列以改善 FECD CECs 细胞系中 *TCF4* 异常 mRNA 的表达。Uehara 等^[69]运用 CRISPR/Cas9 技术对小鼠角膜内皮中已突变的 *COL8A2* 基因的起始密码子进行破坏以阻止该突变基因的表达,减轻了 Fuchs 角膜内皮营养不良的症状。Hu 等^[70-71]通过 RNA 干扰手段,包括反义寡核苷酸技术、dsRNA 技术、ss-siRNA 技术阻断 *TCF4* 重复扩增序列的表达。Bednarz 等^[72]通过转染 SV40 大小 T 抗原促使人 hCECs 永生化,这也是 hCECs 细胞系 B4G12 的诱导方法^[43]。

基因治疗在遗传性角膜内皮疾病中发挥着重要作用,与重复在眼表使用药物治疗导致患者依从性降低不同,通过基因递送工具可以在内皮上实现长久的治疗效应^[68],并且由于每种

基因治疗方案发挥治疗效果的机制有较大差异,为与其他治疗方案进行组合治疗的开发提供了不同选择。另一方面,角膜内皮层细胞有限,可以大大降低基因治疗的成本。同时,眼表状况的易于观察也能促进基因治疗在眼表治疗的更新与进步。

表 5 临床试验中治疗角膜内皮功能失代偿的潜在药物

药物	作用机制	试验阶段
Y-27632	Rho/ROCK 通路抑制剂,促进 CECs 存活、增殖、迁移	已完成临床试验(NCT05309135 等)
Ripasudil	Rho/ROCK 通路抑制剂,促进 CECs 存活、增殖、迁移	正在进行临床试验(NCT03813056 等)
Netarsudil	Rho/ROCK 通路抑制剂	已完成临床试验(NCT04498169 等)
Elamipretide	稳定线粒体电子传递链的结构和功能,增加 ATP 的产生	已完成临床试验(NCT02653391)
TTHX1114	工程化 FGF1,促进 CECs 增殖	已完成临床试验(NCT04520321 等)
富含生长因子的血浆	促进 CECs 增殖和存活、减少细胞凋亡、降低氧化应激	正在进行临床试验(NCT06261346)
N-乙酰半胱氨酸	清除活性氧,增加抗氧化作用、减少内质网应激、减少细胞凋亡	正在进行临床试验(NCT06261346)

注:CECs:角膜内皮细胞

表 6 用于治疗 Fuchs 角膜内皮营养不良的潜在基因治疗方案

基因治疗方案	原理	潜在治疗方案
CRISPR/Cas9 疗法	因序列切割的简便性和高特异性被称作治疗的首选基因组编辑工具,用以切割重复序列或去除错误突变	去除 <i>TCF4</i> 基因中三核苷酸重复扩增序列 ^[68] 或去除包含错义突变的 <i>COL8A2</i> 基因的等位基因 ^[69]
RNA 干扰疗法	阻断患者目标细胞中 RNA 的翻译	阻断 <i>TCF4</i> 的 mRNA 中扩增相关蛋白质的翻译,避免下游效应 ^[70-71]
基因增强疗法	通过腺病毒等相关病毒载体或其他载体递送特定序列,旨在纠正正常蛋白质功能丧失引起的疾病;或递送癌基因以增强细胞增殖能力	递送 SV40 大小 T 抗原以增强 CECs 增殖能力 ^[72]

注:CECs:角膜内皮细胞

5 展望

CECs 失代偿的治疗经历了多个重要的发展阶段,从 PKP,到 PLK、不同类型的角膜内皮移植,再到细胞治疗、药物治疗乃至基因治疗,每种新技术的发明和应用都把 CECs 失代偿的治疗向更有效的方向推进。

为了克服人角膜供体短缺的现实,多种替代治疗方式不断在实验动物上得到验证,但仍需要进行临床试验。对于细胞替代治疗技术,未来应该突破胚胎干细胞或 iPSCs 向 CECs 的定向分化技术,使得有功能的角膜内皮替代细胞可以无限量供应,摆脱对供体 CECs 的依赖。同时,包括载体在内的细胞移植技术仍有待进一步完善,以提高移植成功率,减少并发症的发生,并能维持移植细胞的长期存活和功能。

对于基因治疗技术,随着基因载体技术的发展和成熟,基因治疗有可能成为遗传性角膜内皮疾病导致的角膜内皮功能

失代偿首选治疗方法。而随着对 CECs 研究的不断深入,调节 CECs 体内增殖与分化的药物治疗方式将展现出非常强大的临床应用潜力。

总之,角膜内皮功能失代偿治疗相关的基础和临床研究在可预见的未来仍将是眼科研究的一个热点方向和重要领域,众多患者将从这个领域的进步中获益。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

志谢 感谢于静雯、欧尚坤、张圣鹏对本综述的指导与帮助

参考文献

- [1] Bonanno JA. Identity and regulation of ion transport mechanisms in the corneal endothelium[J]. Prog Retin Eye Res, 2003, 22(1): 69-94. DOI: 10.1016/S1350-9462(02)00059-9.
- [2] Català P, Thuret G, Skottman H, et al. Approaches for corneal endothelium regenerative medicine[J/OL]. Prog Retin Eye Res, 2022, 87: 100987 [2024-10-10]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34237411/. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2021.100987.
- [3] 方非, 邵春益, 傅瑶. 角膜内皮失代偿的治疗研究进展[J]. 中华实验眼科杂志, 2025, 43(4): 373-377. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20221008-00470.
Fang F, Shao CY, Fu Y. Advances in therapy of corneal endothelial decompensation[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2025, 43(4): 373-377. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20221008-00470.
- [4] Wu Y, Liu Y, Feng Y, et al. Evolution of therapeutic strategy based on oxidant-antioxidant balance for fuchs endothelial corneal dystrophy[J]. Ocul Surf, 2024, 34: 247-261. DOI: 10.1016/j.jtos.2024.08.003.
- [5] 孙彬佳, 洪品. 角膜内皮移植术后内皮细胞密度变化及影响因素的研究进展[J]. 中华眼科杂志, 2018, 54(12): 954-960. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2018.12.017.
Sun BJ, Hong J. The changes and influencing factors of corneal endothelial cell density after endothelial keratoplasty[J]. Chin J Ophthalmol, 2018, 54(12): 954-960. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2018.12.017.
- [6] 贾艳妮, 周庆军, 史伟云. 组织工程角膜内皮移植研究进展[J]. 中华实验眼科杂志, 2024, 42(2): 192-197. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200911-00642.
Jia YN, Zhou QJ, Shi WY. Advances in the tissue-engineered corneal endothelial transplantation[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2024, 42(2): 192-197. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200911-00642.
- [7] Zirm EK. Eine erfolgreiche totale keratoplastik[J]. Graefes Arch Ophthalmol, 1906, 64(3): 580-593.
- [8] Tillett CW. Posterior lamellar keratoplasty[J]. Am J Ophthalmol, 1956, 41(3): 530-533. DOI: 10.1016/0002-9394(56)91269-7.
- [9] Melles GR, Eggink FA, Lander F, et al. A surgical technique for posterior lamellar keratoplasty[J]. Cornea, 1998, 17(6): 618-626. DOI: 10.1097/00003226-199811000-00010.
- [10] Terry MA, Ousley PJ. Deep lamellar endothelial keratoplasty in the first United States patients; early clinical results[J]. Cornea, 2001, 20(3): 239-243. DOI: 10.1097/00003226-200104000-00001.
- [11] Melles GR, Wijdh RH, Nieuwendaal CP. A technique to excise the descemet membrane from a recipient cornea (descemetorhexis)[J]. Cornea, 2004, 23(3): 286-288. DOI: 10.1097/00003226-200404000-00011.
- [12] Melles GR, Ong TS, Ververs B, et al. Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK)[J]. Cornea, 2006, 25(8): 987-990.
- [13] Shah RD, Randleman JB, Grossniklaus HE. Spontaneous corneal clearing after Descemet's stripping without endothelial replacement[J]. Ophthalmology, 2012, 119(2): 256-260. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.07.032.
- [14] Agarwal A, Dua HS, Narang P, et al. Pre-Descemet's endothelial keratoplasty (PDEK)[J]. Br J Ophthalmol, 2014, 98(9): 1181-1185. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2013-304639.
- [15] Liu M, Hong J. Risk factors for endothelial decompensation after penetrating keratoplasty and its novel therapeutic strategies[J/OL]. J Ophthalmol, 2018, 2018: 1389486 [2024-10-10]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30581601/. DOI: 10.1155/2018/1389486.
- [16] 史伟云, 李素霞. 角膜移植手术新进展[J]. 中华眼视光学与视觉科学杂志, 2013, 15(12): 705-708. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-845X.2013.12.001.
Shi WY, Li SX. The new progress in corneal transplantation[J]. Chin J Optom Ophthalmol Vis Sci, 2013, 15(12): 705-708. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-845X.2013.12.001.
- [17] Gorovoy MS. Descemet-stripping automated endothelial keratoplasty[J]. Cornea, 2006, 25(8): 886-889. DOI: 10.1097/01.ico.0000214224.90743.01.
- [18] Busin M, Madi S, Santorum P, et al. Ultrathin descemet's stripping automated endothelial keratoplasty with the microkeratome double-pass technique; two-year outcomes[J]. Ophthalmology, 2013, 120(6): 1186-1194. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.11.030.
- [19] Cheng YY, Hendrikse F, Pels E, et al. Preliminary results of femtosecond laser-assisted descemet stripping endothelial keratoplasty[J]. Arch Ophthalmol, 2008, 126(10): 1351-1356. DOI: 10.1001/archophth.126.10.1351.
- [20] Trinh L, Saubaméa B, Auclin F, et al. Femtosecond and excimer laser-assisted endothelial keratoplasty (FELEK): a new technique of endothelial transplantation[J]. J Fr Ophthalmol, 2014, 37(3): 211-219. DOI: 10.1016/j.jfo.2013.07.009.
- [21] Lam FC, Baydoun L, Dirisamer M, et al. Hemi-Descemet membrane endothelial keratoplasty transplantation: a potential method for increasing the pool of endothelial graft tissue[J]. JAMA Ophthalmol, 2014, 132(12): 1469-1473. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2014.3328.
- [22] Müller TM, Lavy I, Baydoun L, et al. Case report of quarter-Descemet membrane endothelial keratoplasty for fuchs endothelial dystrophy[J]. Cornea, 2017, 36(1): 104-107. DOI: 10.1097/ICO.0000000000001008.
- [23] Einar-Lifshitz A, Belkin A, Sorkin N, et al. Descemet membrane endothelial keratoplasty after penetrating keratoplasty: features for success[J]. Cornea, 2018, 37(9): 1093-1097. DOI: 10.1097/ICO.0000000000001628.
- [24] 张阳阳, 谢立信. 角膜内皮移植的临床研究进展[J]. 中华眼科杂志, 2017, 53(9): 714-720. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2017.09.017.
Zhang YY, Xie LX. Clinical research progress in endothelial keratoplasty[J]. Chin J Ophthalmol, 2017, 53(9): 714-720. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2017.09.017.
- [25] Sorkin N, Mimouni M, Santaella G, et al. Comparison of manual and femtosecond laser-assisted Descemet membrane endothelial keratoplasty for failed penetrating keratoplasty[J]. Am J Ophthalmol, 2020, 214: 1-8. DOI: 10.1016/j.ajo.2019.11.015.
- [26] Kaufman AR, Nosé RM, Pineda R 2nd. Descemetorhexis without endothelial keratoplasty (DWEK): proposal for nomenclature standardization[J/OL]. Cornea, 2018, 37(4): e20-e21 [2024-10-10]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29384812/. DOI: 10.1097/ICO.0000000000001528.
- [27] Soh YQ, Peh G, Naso SL, et al. Automated clinical assessment of corneal guttae in Fuchs endothelial corneal dystrophy[J]. Am J Ophthalmol, 2021, 221: 260-272. DOI: 10.1016/j.ajo.2020.07.029.
- [28] Dua HS, Faraj LA, Said DG, et al. Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer)[J]. Ophthalmology, 2013, 120(9): 1778-1785. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.01.018.
- [29] 黄挺, 蒋莉, 詹姣, 等. 角膜后弹力层前内皮移植术治疗角膜内皮功能失代偿的临床观察[J]. 中华眼科杂志, 2018, 54(2): 105-110. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2018.02.007.
Huang T, Jiang L, Zhan J, et al. Pre-descemet membrane endothelial keratoplasty for treatment of patients with corneal endothelial decompensation[J]. Chin J Ophthalmol, 2018, 54(2): 105-110. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2018.02.007.
- [30] 王玮, 李贵刚, Tseng Scheffer C. G. 角膜后弹力膜内皮移植术研究进展[J]. 中华实验眼科杂志, 2021, 39(2): 149-153. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20190616-00263.
Wang W, Li GG, Tseng SCG. Advances in Descemet membrane endothelial keratoplasty[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2021, 39(2): 149-153. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20190616-00263.
- [31] Zhang K, Pang K, Wu X. Isolation and transplantation of corneal endothelial cell-like cells derived from *in-vitro*-differentiated human



- embryonic stem cells[J]. *Stem Cells Dev*, 2014, 23(12): 1340–1354. DOI: 10. 1089/scd. 2013. 0510.
- [32] McCabe KL, Kunzevitzky NJ, Chiswell BP, et al. Efficient generation of human embryonic stem cell-derived corneal endothelial cells by directed differentiation[J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10(12): e0145266 [2024-10-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26689688/>. DOI: 10. 1371/journal.pone.0145266.
- [33] Song Q, Yuan S, An Q, et al. Directed differentiation of human embryonic stem cells to corneal endothelial cell-like cells; a transcriptomic analysis[J]. *Exp Eye Res*, 2016, 151: 107–114. DOI: 10. 1016/j.exer. 2016. 08. 004.
- [34] Hanson C, Amarnsson A, Hardarson T, et al. Transplanting embryonic stem cells onto damaged human corneal endothelium[J]. *World J Stem Cells*, 2017, 9(8): 127–132. DOI: 10. 4252/wjsc. v9. i8. 127.
- [35] Wagoner MD, Bohrer LR, Aldrich BT, et al. Feeder-free differentiation of cells exhibiting characteristics of corneal endothelium from human induced pluripotent stem cells [J/OL]. *Biol Open*, 2018, 7(5): bio032102 [2024-10-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29685994/>. DOI: 10. 1242/bio. 032102.
- [36] Hatou S, Sayano T, Higa K, et al. Transplantation of iPSC-derived corneal endothelial substitutes in a monkey corneal edema model [J/OL]. *Stem Cell Res*, 2021, 55: 102497 [2024-10-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34411973/>. DOI: 10. 1016/j.scr. 2021. 102497.
- [37] Zhao JJ, Afshari NA. Generation of human corneal endothelial cells via *in vitro* ocular lineage restriction of pluripotent stem cells[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(15): 6878–6884. DOI: 10. 1167/iov. 16-20024.
- [38] Li Z, Duan H, Jia Y, et al. Long-term corneal recovery by simultaneous delivery of hPSC-derived corneal endothelial precursors and nicotinamide[J/OL]. *J Clin Invest*, 2022, 132(1): e146658 [2024-10-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34981789/>. DOI: 10. 1172/JCI146658.
- [39] Chen J, Ou Q, Wang Z, et al. Small-molecule induction promotes corneal endothelial cell differentiation from human iPS cells[J/OL]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2021, 9: 788987 [2024-10-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34976977/>. DOI: 10. 3389/fbioe. 2021. 788987.
- [40] Chen P, Chen JZ, Shao CY, et al. Treatment with retinoic acid and lens epithelial cell-conditioned medium *in vitro* directed the differentiation of pluripotent stem cells towards corneal endothelial cell-like cells[J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9(2): 351–360. DOI: 10. 3892/etm. 2014. 2103.
- [41] Pan SH, Zhao N, Feng X, et al. Conversion of mouse embryonic fibroblasts into neural crest cells and functional corneal endothelia by defined small molecules [J/OL]. *Sci Adv*, 2021, 7(23): eabg5749 [2024-10-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34088673/>. DOI: 10. 1126/sciadv. abg5749.
- [42] Inagaki E, Hatou S, Higa K, et al. Skin-derived precursors as a source of progenitors for corneal endothelial regeneration[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2017, 6(3): 788–798. DOI: 10. 1002/sctm. 16-0162.
- [43] Shao C, Fu Y, Lu W, et al. Bone marrow-derived endothelial progenitor cells: a promising therapeutic alternative for corneal endothelial dysfunction[J]. *Cells Tissues Organs*, 2011, 193(4): 253–263. DOI: 10. 1159/000319797.
- [44] Bosch BM, Salero E, Núñez-Toldrà R, et al. Discovering the potential of dental pulp stem cells for corneal endothelial cell production: a proof of concept[J/OL]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2021, 9: 617724 [2024-10-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33585434/>. DOI: 10. 3389/fbioe. 2021. 617724.
- [45] Marta CM, Adrian M, Jorge FD, et al. Improvement of an effective protocol for directed differentiation of human adipose tissue-derived adult mesenchymal stem cells to corneal endothelial cells[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 11982 [2024-10-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34769411/>. DOI: 10. 3390/ijms222111982.
- [46] Olszewski C, Maassen J, Guenther R, et al. Mechanotransductive differentiation of hair follicle stem cells derived from aged eyelid skin into corneal endothelial-like cells[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2022, 18(5): 1668–1685. DOI: 10. 1007/s12015-021-10249-0.
- [47] Shen L, Sun P, Du L, et al. Long-term observation and sequencing analysis of SKPs-derived corneal endothelial cell-like cells for treating corneal endothelial dysfunction [J/OL]. *Cell Transplant*, 2021, 30: 9636897211017830 [2024-10-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34053246/>. DOI: 10. 1177/09636897211017830.
- [48] Shen L, Sun P, Zhang C, et al. Therapy of corneal endothelial dysfunction with corneal endothelial cell-like cells derived from skin-derived precursors[J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 13400 [2024-10-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29042661/>. DOI: 10. 1038/s41598-017-13787-1.
- [49] Faye PA, Poumeaud F, Chazelas P, et al. Focus on cell therapy to treat corneal endothelial diseases[J/OL]. *Exp Eye Res*, 2021, 204: 108462 [2024-10-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33493477/>. DOI: 10. 1016/j.exer. 2021. 108462.
- [50] Mimura T, Yamagami S, Yokoo S, et al. Sphere therapy for corneal endothelium deficiency in a rabbit model[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005, 46(9): 3128–3135. DOI: 10. 1167/iov. 05-0251.
- [51] Okumura N, Matsumoto D, Fukui Y, et al. Feasibility of cell-based therapy combined with descemetorhexis for treating Fuchs endothelial corneal dystrophy in rabbit model[J/OL]. *PLoS One*, 2018, 13(1): e0191306 [2024-10-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29338061/>. DOI: 10. 1371/journal.pone.0191306.
- [52] Okumura N, Kakutani K, Inoue R, et al. Generation and feasibility assessment of a new vehicle for cell-based therapy for treating corneal endothelial dysfunction [J/OL]. *PLoS One*, 2016, 11(6): e0158427 [2024-10-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27355373/>. DOI: 10. 1371/journal.pone.0158427.
- [53] Okumura N, Koizumi N, Ueno M, et al. ROCK inhibitor converts corneal endothelial cells into a phenotype capable of regenerating *in vivo* endothelial tissue[J]. *Am J Pathol*, 2012, 181(1): 268–277. DOI: 10. 1016/j.ajpath. 2012. 03. 033.
- [54] Mimura T, Yamagami S, Usui T, et al. Long-term outcome of iron-endocytosing cultured corneal endothelial cell transplantation with magnetic attraction[J]. *Exp Eye Res*, 2005, 80(2): 149–157. DOI: 10. 1016/j.exer. 2004. 08. 021.
- [55] Mimura T, Shimomura N, Usui T, et al. Magnetic attraction of iron-endocytosed corneal endothelial cells to Descemet's membrane[J]. *Exp Eye Res*, 2003, 76(6): 745–751. DOI: 10. 1016/s0014-4835(03)00057-5.
- [56] Mimura T, Yokoo S, Araie M, et al. Treatment of rabbit bullous keratopathy with precursors derived from cultured human corneal endothelium [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005, 46(10): 3637–3644. DOI: 10. 1167/iov. 05-0462.
- [57] Peh G, Ong HS, Adnan K, et al. Functional evaluation of two corneal endothelial cell-based therapies: tissue-engineered construct and cell injection[J/OL]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 6087 [2024-10-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30988373/>. DOI: 10. 1038/s41598-019-42493-3.
- [58] Sun B, Bikkuzin T, Li X, et al. Human-induced pluripotent stem cells-derived corneal endothelial-like cells promote corneal transparency in a rabbit model of bullous keratopathy [J]. *Stem Cells Dev*, 2021, 30(17): 856–864. DOI: 10. 1089/scd. 2020. 0205.
- [59] Bostan C, Thériault M, Forget KJ, et al. *In vivo* functionality of a corneal endothelium transplanted by cell-injection therapy in a feline model [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(4): 1620–1634. DOI: 10. 1167/iov. 15-17625.
- [60] Okumura N, Sakamoto Y, Fujii K, et al. Rho kinase inhibitor enables cell-based therapy for corneal endothelial dysfunction[J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6: 26113 [2024-10-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27189516/>. DOI: 10. 1038/srep26113.
- [61] Patel S, Alió JL, Pérez-Santonja JJ. Refractive index change in bovine and human corneal stroma before and after lasik: a study of untreated and re-treated corneas implicating stromal hydration [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004, 45(10): 3523–3530. DOI: 10. 1167/iov. 04-0179.
- [62] Kinoshita S, Koizumi N, Ueno M, et al. Injection of cultured cells with a rock inhibitor for bullous keratopathy [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(11): 995–1003. DOI: 10. 1056/NEJMoa1712770.
- [63] Numa K, Imai K, Ueno M, et al. Five-year follow-up of first 11 patients undergoing injection of cultured corneal endothelial cells for corneal endothelial failure[J]. *Ophthalmology*, 2021, 128(4): 504–514. DOI:

10. 1016/j. ophtha. 2020. 09. 002.
- [64] Parikumar P, Haraguchi K, Ohbayashi A, et al. Successful transplantation of *in vitro* expanded human cadaver corneal endothelial precursor cells on to a cadaver bovine's eye using a nanocomposite gel sheet[J]. *Curr Eye Res*, 2014, 39(5): 522–526. DOI: 10. 3109/02713683. 2013. 838633.
- [65] Auffarth GU, Son HS, Koch M, et al. Implantation of an artificial endothelial layer for treatment of chronic corneal edema[J]. *Cornea*, 2021, 40(12): 1633–1638. DOI: 10. 1097/ICO. 0000000000002806.
- [66] 徐建江, 洪佳旭. 正确认识角膜内皮移植新术式: 前房内注射角膜内皮细胞[J]. *中华实验眼科杂志*, 2019, 37(3): 161–163. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2019. 03. 001.
- Xu JJ, Hong JX. A novel technique of endothelium keratoplasty: injection of corneal endothelial cells into anterior chamber[J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2019, 37(3): 161–163. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2019. 03. 001.
- [67] Fautsch MP, Wieben ED, Baratz KH, et al. TCF4-mediated Fuchs endothelial corneal dystrophy: Insights into a common trinucleotide repeat-associated disease [J/OL]. *Prog Retin Eye Res*, 2021, 81: 100883 [2024–10–15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32735996/>. DOI: 10. 1016/j. preteyeres. 2020. 100883.
- [68] Rong Z, Gong X, Hulleman JD, et al. Trinucleotide repeat-targeting dCas9 as a therapeutic strategy for Fuchs' endothelial corneal dystrophy [J/OL]. *Transl Vis Sci Technol*, 2020, 9(9): 47 [2024–10–15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32934897/>. DOI: 10. 1167/tvst. 9. 9. 47.
- [69] Uehara H, Zhang X, Pereira F, et al. Start codon disruption with CRISPR/Cas9 prevents murine Fuchs' endothelial corneal dystrophy [J/OL]. *Elife*, 2021, 10: e55637 [2024–10–15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34100716/>. DOI: 10. 7554/eLife. 55637.
- [70] Hu J, Rong Z, Gong X, et al. Oligonucleotides targeting TCF4 triplet repeat expansion inhibit RNA foci and mis-splicing in Fuchs' dystrophy [J]. *Hum Mol Genet*, 2018, 27(6): 1015–1026. DOI: 10. 1093/hmg/ddy018.
- [71] Hu J, Shen X, Rigo F, et al. Duplex RNAs and ss-siRNAs block RNA foci associated with Fuchs' endothelial corneal dystrophy [J]. *Nucleic Acid Ther*, 2019, 29(2): 73–81. DOI: 10. 1089/nat. 2018. 0764.
- [72] Bednarz J, Teifel M, Friedl P, et al. Immortalization of human corneal endothelial cells using electroporation protocol optimized for human corneal endothelial and human retinal pigment epithelial cells [J]. *Acta Ophthalmol Scand*, 2000, 78(2): 130–136. DOI: 10. 1034/j. 1600-0420. 2000. 078002130. x.

(收稿日期: 2024-10-20 修回日期: 2025-05-14)

(本文编辑: 刘艳 施晓萌)

读者·作者·编者

眼科常用英文缩略语名词解释

- AMD: 年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration)
- ANOVA: 方差分析 (analysis of variance)
- BUT: 泪膜破裂时间 (breakup time of tear film)
- DR: 糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy)
- EAU: 实验性自身免疫性葡萄膜炎 (experimental autoimmune uveitis)
- EGF: 表皮生长因子 (epidermal growth factor)
- ELISA: 酶联免疫吸附测定 (enzyme-linked immunosorbent assay)
- ERG: 视网膜电图 (electroretinogram)
- FFA: 荧光素眼底血管造影 (fundus fluorescein angiography)
- FGF: 成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor)
- GFP: 绿色荧光蛋白 (green fluorescent protein)
- IFN- γ : γ 干扰素 (interferon- γ)
- IL: 白细胞介素 (interleukin)
- IOL: 人工晶状体 (intraocular lens)
- IRBP: 光间受体视黄类物质结合蛋白 (interphotoreceptor retinoid binding protein)
- LASIK: 准分子激光角膜原位磨镶术 (laser in situ keratomileusis)
- ICGA: 吲哚菁绿血管造影 (indocyanine green angiography)
- LECs: 晶状体上皮细胞 (lens epithelial cells)
- miRNA: 微小 RNA (microRNA)
- MMP: 基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase)
- mTOR: 哺乳动物类雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin)
- MTT: 四甲基偶氮唑盐 (methyl thiazolyl tetrazolium)
- NF: 核转录因子 (nuclear factor)
- OCT: 光学相干断层扫描 (optical coherence tomography)
- OR: 优势比 (odds ratio)
- PACG: 原发性闭角型青光眼 (primary angle-closure glaucoma)
- PCR: 聚合酶链式反应 (polymerase chain reaction)
- RGCs: 视网膜节细胞 (retinal ganglion cells)
- POAG: 原发性开角型青光眼 (primary open angle glaucoma)
- RB: 视网膜母细胞瘤 (retinoblastoma)
- RPE: 视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium)
- RNV: 视网膜新生血管 (retinal neovascularization)
- RP: 视网膜色素变性 (retinitis pigmentosa)
- S I t: 基础泪液分泌试验 (Schirmer I test)
- shRNA: 短发夹 RNA (short hairpin RNA)
- siRNA: 小干扰 RNA (small interfering RNA)
- α -SMA: α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin)
- TAO: 甲状腺相关眼病 (thyroid-associated ophthalmopathy)
- TGF: 转化生长因子 (transforming growth factor)
- TNF: 肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor)
- UBM: 超声生物显微镜 (ultrasound biomicroscope)
- VEGF: 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor)
- VEP: 视觉诱发电位 (visual evoked potential)

(本刊编辑部)

