

# 无内皮移植的后弹力层剥离手术促进中央角膜内皮再生的研究进展

肖羽, 杨燕宁

引用:肖羽,杨燕宁. 无内皮移植的后弹力层剥离手术促进中央角膜内皮再生的研究进展. 国际眼科杂志 2020;20(2):247-250

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81770899)

作者单位:(430060)中国湖北省武汉市,武汉大学人民医院眼科中心

作者简介:肖羽,武汉大学在读硕士研究生,研究方向:眼表、角膜病与白内障。

通讯作者:杨燕宁,毕业于德国埃森大学,博士,教授,主任医师,硕士研究生导师,科主任,研究方向:眼表疾病、角膜病、白内障。ophyyn@163.com

收稿日期:2019-05-21 修回日期:2019-12-20

## 摘要

角膜内皮功能损害传统上被认为是不可逆的,角膜内皮移植几乎是目前唯一的治疗方式。然而,近来出现的仅剥离 Descemet 膜而无内皮移植的手术(DWEK)可使 Fuchs 角膜内皮营养不良患者中央角膜内皮细胞再生,而局部 Rho 相关激酶抑制剂可以促进其疗效。

**关键词:**无内皮移植的后弹力层剥离手术;角膜内皮细胞再生;Fuchs 角膜内皮营养不良;Rho 相关激酶抑制剂

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.2.11

## Research progress of descemetorhexis without endothelial keratoplasty promoting corneal endothelial regeneration

Yu Xiao, Yan-Ning Yang

**Foundation item:** National Natural Science Foundation of China (No.81770899)

Eye Center, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China

**Correspondence to:** Yan-Ning Yang. Eye Center, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China. ophyyn@163.com

Received:2019-05-21 Accepted:2019-12-20

## Abstract

• Endothelial dysfunction is traditionally considered irreversible, and endothelial keratoplasty (EK) is almost the only treatment available. Recently, however, a surgery called descemetorhexis without endothelial keratoplasty (DWEK) can regenerate the central corneal endothelial cells in patients with Fuchs endothelial corneal

dystrophy (FECD), and local Rho - associated kinase inhibitor can enhance its efficacy.

• **KEYWORDS:** descemetorhexis without endothelial keratoplasty; corneal endothelial cell regenerate; Fuchs endothelial corneal dystrophy; Rho - associated kinase inhibitor

**Citation:** Xiao Y, Yang YN. Research progress of descemetorhexis without endothelial keratoplasty promoting corneal endothelial regeneration. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020; 20 (2): 247-250

## 0 引言

在全球范围内, Fuchs 角膜内皮营养不良 (Fuchs endothelial corneal dystrophy, FECD) 是角膜移植最常见的手术适应证之一<sup>[1-2]</sup>。其特征是滴状角膜 (cornea guttata)、Descemet 膜的增厚和角膜内皮细胞的进行性丧失, 随后逐渐导致角膜水肿并损害视觉功能<sup>[3-4]</sup>。由于传统上认为角膜内皮细胞不能在体内再生, 因此角膜内皮移植术 (endothelial keratoplasty, EK) 是晚期 FECD 唯一的治疗方式。EK 已成为角膜内皮疾病的优选方法, 包括多种恢复内皮细胞不同解剖学结构的技术<sup>[5]</sup>。在过去的 15a, 以 Descemet 膜剥离角膜内皮移植术 (descemet stripping automated endothelial keratoplasty, DSEK) 或后弹力层角膜内皮移植术 (descemet membrane endothelial keratoplasty, DMEK) 为首选的手术方式极大地改善了 FECD 患者的预后<sup>[6]</sup>。与穿透性角膜移植术 (penetrating keratoplasty, PKP) 相比, 选择性的替换角膜内皮及后弹力层排斥率更低, 术中并发症及术后散光更少, 视力恢复更快<sup>[7-8]</sup>。尽管如此, DMEK 手术仍然存在包括移植植物脱位和原发性移植物失败等各种问题<sup>[9]</sup>。且虽然较传统角膜移植手术减少了排斥率, 但 DMEK 手术仍然存在排斥风险<sup>[10-11]</sup>, 并且受到供体来源的极大限制<sup>[12]</sup>。近年来意外发现的仅剥离中央 Descemet 膜而无角膜内皮移植的手术 (descemetorhexis without endothelial keratoplasty, DWEK) 用于治疗 FECD 取得令人惊喜的效果。本文将就 DWEK 手术的发现、命名、机制、手术效果、影响因素、并发症及药物辅助等方面对其进行综述。

## 1 DWEK 的发现及定义

从 2003 年 Braunstein 等<sup>[13]</sup>报道了白内障手术中不慎将 Descemet 膜切除后角膜水肿在 6mo 后逐渐消退的一个病例, 到 2012 年 Dirisamer 等<sup>[14]</sup>发现 FECD 患者在行 DMEK 手术后尽管发生了移植植物脱离, 却仍然出现角膜水肿自发清除的现象。同年 Shah 等<sup>[15]</sup>报告了在后部多形性角膜营养不良 (posterior polymorphous corneal dystrophy, PPCD) 和 FECD 患者中, Descemet 剥离后没有供体内皮

细胞移植术后内皮细胞再生导致角膜水肿自发清除的第一个确定性病例。越来越多证据表明角膜内皮可能能够在患有 FECD 等内皮功能障碍的患者中自我修复。DWEK 手术是剥离 Descemet 膜的中央部分,外周内皮细胞自发迁移以覆盖裸露区域而无需内皮移植的手术方式,配合局部 Rho 相关激酶抑制剂可以促进其疗效。鉴于当前文献中没有该手术方式的标准化名称,为了清晰和统一,Kaufman 等<sup>[16]</sup>在遵循 Descemet 剥离自动内皮角膜成形术(DSAEK)和 Descemet 膜角膜内皮成形术(DMEK)的命名精神的情况下,提出其标准名称和首字母缩略词的建议,即 Descemetorhexis Without Endothelial Keratoplasty (DWEK)。

## 2 DWEK 的机制

FECD 区别于大疱性角膜病变,是一种内皮细胞耗竭性疾病,在早期阶段通常仅影响中央角膜内皮,在接下来的疾病自然史中才可能逐渐损害外周角膜<sup>[17]</sup>。那么在 FECD 中 Descemet 膜剥离后中央内皮再生的现象到底是内皮细胞的增殖还是外周细胞迁移到中央角膜呢?一般认为角膜内皮细胞的密度随疾病或年龄而降低,且不可再生。内皮细胞在细胞周期的 G1 期停止,并且通常在出生后不再复制<sup>[18-19]</sup>。除了周围细胞的迁移之外,已经提出了角膜中央裸露基质的外周内皮再增殖的几种机制,但均已被证明在人类体内没有这些机制<sup>[20]</sup>。虽然已经从活人体角膜中分离并培养出具有增殖能力的成体内皮干细胞<sup>[21]</sup>,且只在周边角膜存在,其作用尚未阐明<sup>[22]</sup>。但促进从细胞接触抑制中释放的内皮细胞有丝分裂已被证明仅离体才能被诱导<sup>[23]</sup>。因此,目前的观点主要集中在细胞迁移而非细胞增殖。Borkar 等<sup>[24]</sup>猜想去除患病的 Descemet 膜可能会释放接触抑制,从而促进健康的外周内皮细胞向中央迁移,且内皮细胞已经被证明可以在健康的人类角膜中心连续迁移<sup>[25]</sup>。此外,Descemet 膜剥离的中央直径 4mm 区域仅为直径平均 12mm 角膜内皮总面积的约 10%,预计内皮细胞从外周迁移到中央覆盖区域不会对外周内皮细胞计数产生显著影响<sup>[24]</sup>。通过更加精确的方法观察到外周内皮细胞计数的下降趋势进一步佐证 DWEK 的机制仍然是细胞迁移<sup>[26]</sup>。

## 3 DWEK 的手术效果

目前 DWEK 治疗 FECD 的研究主要基于以下纳入及排除标准:术前 FECD 患者均有中央滴状赘疣(guttata),中央内皮细胞计数检测不到,共聚焦显微镜显示角膜外周拥有完整的内皮细胞镶嵌,无明显的大疱性角膜病变临床表现,无眼部合并症<sup>[24,26]</sup>。在 Borkar 等<sup>[24]</sup>的一项研究中,75%(10/13)的眼睛在 DWEK 术后获得了中央内皮计数提高和角膜透明度,且视力在随访时间内较术前提高,并依据角膜还原透明的时间,将患者分为快速反应者、反应者、慢反应者和无反应者。快速反应者被认为是在术后第 1mo 就诊时出现中央内皮镶嵌和角膜水肿消退,反应者在术后第 3mo 就诊时有明显的中央内皮镶嵌。而术后第 3mo 出现角膜水肿并伴有可见中央内皮嵌合被认为是慢反应者,需要内皮移植术的持续性角膜水肿被归类为无反应者。Moloney 等<sup>[26]</sup>也获得了相似的结果 75%(9/12),甚至在 DWEK 不成功的病例中使用了 Rho 相关激酶抑制剂加速内皮迁移后有 92%(11/12)获得了角膜水肿清除和视力改善。虽然在所有病例中都观察到中央角膜厚度减

小,且 4/5 患者最终实现了矫正视力的改善,但与 Borkar 相比[8/13(60%)],Iovieno 等<sup>[27]</sup>只有 1/5(20%)患者获得最佳矫正视力 $\geq 20/25$ 。Arbelaez 等<sup>[28]</sup>和 Koenig<sup>[29]</sup>报告的两个小样本(分别为 3 例和 2 例)的研究均未得到令人满意的结果。最近另一项直接对比 DWEK 和 DMEK 手术效果的研究<sup>[30]</sup>显示,对于轻中度 FECD 患者,DWEK 的术后视力与 DMEK 相当,却显著降低了不良事件的发生率,缺点是恢复期显著延长。

## 4 DWEK 手术成功的影响因素

中央 Descemet 膜剥离大小被认为是影响 DWEK 手术成功的因素,在不成功的病例中,Descemet 膜剥离直径通常在 6~6.5mm,大于被普遍认为的 4mm<sup>[24]</sup>。其影响机制可能是直径从 4mm 增加到 6mm 需要剩余内皮重新填充的表面积增大两倍以上( $4\pi$  vs  $9\pi$ ),而 8mm 则是 4mm 的四倍。此外,遗传因素可能影响 Descemet 膜剥离后中央内皮细胞的再增殖。已有研究证明基因突变和核苷酸的多态性与 FECD 有关<sup>[31-33]</sup>。其中,TCF4 基因的特异性三核苷酸重复扩增已表现出会显著增加 FECD 风险并影响疾病的严重程度<sup>[34-36]</sup>。因此推测三核苷酸重复扩增数量的差异可能会影响没有 DWEK 手术的成功或失败<sup>[24]</sup>。另外环境因素,例如吸烟和糖尿病,会影响 FECD 疾病严重程度,机制可能是氧化应激增加<sup>[37-40]</sup>。这些氧化应激可能会影响角膜中央 Descemet 膜剥离后自我修复的能力<sup>[24]</sup>。虽然有学者认为较小的年龄、较薄的角膜厚度可能会增加 DWEK 手术成功率<sup>[15,26]</sup>。但在 Davies 等<sup>[41]</sup>的研究中,基线年龄、术前角膜厚度和内皮细胞计数在快反应者和慢反应者之间没有显著的统计学差异。此外,手术技术,前房中的生长因子等也被认为可能是影响因素。目前影响因素是基于各研究者小样本量下的推断,未得到普遍支持,更大样本量的多中心研究有助于阐明 DWEK 手术的最佳适应人群。

## 5 DWEK 的术后并发症

在目前报告的 DWEK 术后并发症中,不规则散光被描述的较多。可以理解残留的斑片状水肿会引起不规则散光,但在角膜清晰患者中也出现不规则散光的原因目前尚不清楚<sup>[28]</sup>。但这种屈光不正可以被透气性硬性隐形眼镜(RGP)所矫正<sup>[27]</sup>。Descemet 膜边缘的后部基质混浊或瘢痕形成和角膜地形不规则出现的概率也较高,Iovieno 等<sup>[27]</sup>猜测可能与手术器械“descemetorhexis 钩”的使用有关,去除 Descemet 膜可能引起伤口愈合反应,继而导致后部基质混浊或瘢痕和角膜地形不规则。还可能源自角膜长期水肿继发的角膜细胞活化,其类似于 Yoeruek 等<sup>[42]</sup>在 DMEK 手术分离患者的基质中报道的方式。由于晚期 FECD 最终需要内皮移植,因而影响随后的 DMEK 手术被认为是 DWEK 最严重的并发症。一些外科医生主张粗糙化基质床以增强 DSAEK 移植物的粘附性<sup>[43]</sup>。同样的,如果 DWEK 手术被尝试后失败,除非将重新填充的内皮细胞层除去,否则随后的 DMEK 移植术可能不容易粘附到被剥离的区域<sup>[44]</sup>,从而影响 DMEK 手术成功率。然而,Rao 等<sup>[45]</sup>对 3 例 DWEK 手术失败后持续的角膜水肿患者进行 DMEK 手术治疗,全部获得了良好的结果。

## 6 局部 Rho 相关激酶抑制剂

Rho 相关激酶是丝氨酸/苏氨酸激酶,是 Rho GTP 酶的重要下游效应物,调节各种生理功能,如平滑肌收缩,趋

化作用,神经生长和基因表达<sup>[46]</sup>。近年它的抑制剂在促进角膜内皮再生的潜在效应逐渐得到关注,其机制可能是促进细胞增殖,增加细胞粘附,并抑制角膜内皮细胞的凋亡<sup>[47]</sup>。Ripasudil(0.4%)是一种局部用的选择性 ROCK 1 和 2 抑制剂,2014 年被日本批准用于治疗青光眼和高眼压症,原理为增加房水流出,常见的不良反应是结膜充血<sup>[48]</sup>。已经证明了其在用于临床试验中的安全性,以及其加速兔模型中角膜内皮愈合的能力<sup>[49]</sup>。大量研究已经证明了 ROCK 抑制剂加速角膜内皮愈合的作用<sup>[50-51]</sup>。而且最近一项研究显示,DWEK 术后的自发性角膜水肿清除率大约为 75%,而使用 ROCK 抑制剂可进一步使 66% 失败的眼睛完全清除角膜水肿<sup>[26]</sup>。因此 DWEK 联合 ROCK 抑制剂的组合将有希望成为治疗 FECD 或其他内皮病变的有效方法。

## 7 小结

DWEK 和局部 ROCK 抑制剂代表了 FECD 的一种令人兴奋的新疗法,其最大优势是无需供体角膜内皮移植。DWEK 本身不是内皮移植手术,它剥离 Descemet 膜的中央部分,无需内皮移植,外周内皮细胞即可迁移以覆盖裸露区域,局部 Rho 激酶抑制剂可以在剥离 Descemet 膜后加速内皮迁移。尽管可能难以避免最终的结果,但 DWEK 可以减少内皮移植的需要,为有临床症状的轻中度患者提供另一种可靠的选择。尽管一些学者持消极态度,认为在有一种方法可以更好地刺激和控制角膜内皮细胞再生之前,不应该推荐 DWEK,而仍应选择 DMEK<sup>[28-29,52]</sup>。也有研究者因为其结果具有相当大的不可预测性而持谨慎态度<sup>[27]</sup>,但大多数专家仍然认为,DWEK 是一项充满希望的手术方式<sup>[24,26,53]</sup>。DWEK 是一项最新的技术,还未大规模应用于临床。目前只有小样本量、短期随访的研究,所得结论难免有局限性,更大样本的多中心的研究有助于进一步阐明 DWEK 的机制及最佳适应证。

## 参考文献

- Veldman PB, Terry MA, Straike MD. Evolving indications for Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty. *Curr Opin Ophthalmol* 2014;25(4):306-311
- Eye Bank Association of America. 2015 *Eye Banking Statistical Report* 2015
- Wacker K, McLaren JW, Amin SR, et al. Corneal high-order aberrations and backscatter in Fuchs' endothelial corneal dystrophy. *Ophthalmology* 2015;122(8):1645-1652
- Watanabe S, Oie Y, Fujimoto H, et al. Relationship between corneal guttae and quality of vision in patients with mild Fuchs' endothelial corneal dystrophy. *Ophthalmology* 2015;122(3):2103-2109
- 赵长霖, 薛春燕, 徐欢欢, 等. 飞秒激光辅助角膜内皮移植术治疗大泡性角膜病变的疗效观察. *国际眼科杂志* 2016;16(2):335-338
- Ang M, Wilkins MR, Mehta JS, et al. Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Br J Ophthalmol* 2016;100(1):15-21
- Tan DTH, Dart JKG, Holland EJ, et al. Corneal transplantation. *Lancet Lond Engl* 2012;379(9827):1749-1761
- Ple - Plakon PA, Shtein RM. Trends in corneal transplantation: indications and techniques. *Curr Opin Ophthalmol* 2014;25(4):300-305
- Lee WB, Jacobs DS, Musch DC, et al. Descemet's stripping endothelial keratoplasty: safety and outcomes: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2009;116(9):1818-1830
- Allan BD, Terry MA, Price FW Jr, et al. Corneal transplant rejection rate and severity after endothelial keratoplasty. *Cornea* 2007;26(9):1039-1042

- Anshu A, Price MO, Price FW Jr. Risk of corneal transplant rejection significantly reduced with Descemet's membrane endothelial keratoplasty. *Ophthalmology* 2012;119(3):536-540
- Keane MC, Galettis RA, Mills RAD, et al. A comparison of endothelial and penetrating keratoplasty outcomes following failed penetrating keratoplasty: a registry study. *Br J Ophthalmol* 2016;100(11):1569-1575
- Braunstein RE, Airiani S, Chang MA, et al. Corneal edema resolution after 'descemetorhexis'. *J Cataract Refract Surg* 2003;29(7):1436-1439
- Dirisamer M, Yeh RY, van Dijk K, et al. Recipient endothelium may relate to corneal clearance in Descemet membrane endothelial transfer. *Am J Ophthalmol* 2012;154(2):290-296
- Shah RD, Randleman JB, Grossniklaus HE. Spontaneous corneal clearing after Descemet's stripping without endothelial replacement. *Ophthalmology* 2012;119(2):256-260
- Kaufman AR, Nosé RM. Descemetorhexis Without Endothelial Keratoplasty (DWEK): Proposal for Nomenclature Standardization. *Cornea* 2018;37(4):1
- Eghrari AO, Riazuddin SA, Gottsch JD. Fuchs Corneal Dystrophy. *Prog Mol Biol Transl* 2015;134:79-97
- Joyce NC, Zhu CC. Human corneal endothelial cell proliferation: potential for use in regenerative medicine. *Cornea* 2004;23(8 suppl):S8-S19
- Joyce NC. Cell cycle status in human corneal endothelium. *Exp Eye Res* 2005;81(6):629-638
- Joyce NC. Proliferative capacity of corneal endothelial cells. *Exp Eye Res* 2012;95(1):16-23
- Yokoo S, Yamagami S, Yanagi Y, et al. Human corneal endothelial cell precursors isolated by sphere-forming assay. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(5):1626-1631
- Yamagami S, Yokoo S, Mimura T, et al. Distribution of precursors in human corneal stromal cells and endothelial cells. *Ophthalmology* 2007;114(3):433-439
- Senoo T, Joyce NC. Cell cycle kinetics in corneal endothelium from old and young donors. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(3):660-667
- Borkar DS, Veldman P, Colby KA. Treatment of Fuchs endothelial dystrophy by descemet stripping without endothelial keratoplasty. *Cornea* 2016;35(10):1267-1273
- He Z, Campolmi N, Gain P, et al. Revisited microanatomy of the corneal endothelial periphery: new evidence for continuous centripetal migration of endothelial cells in humans. *Stem Cells* 2012;30(11):2523-2534
- Moloney G, Petsoglou C, Ball M, et al. Descemetorhexis without grafting for Fuchs endothelial dystrophy - supplementation with topical ripasudil. *Cornea* 2017;36(6):642-648
- Iovieno A, Neri A, Soldani AM, et al. Descemetorhexis without graft placement for the treatment of Fuchs endothelial dystrophy: preliminary results and review of the literature. *Cornea* 2017;36(6):637-641
- Arbelaez JG, Price MO, Price FW Jr. Long-term follow-up and complications of stripping descemet membrane without placement of graft in eyes with Fuchs endothelial dystrophy. *Cornea* 2014;33(12):1295-1299
- Koenig SB. Planned Descemetorhexis Without Endothelial Keratoplasty in Eyes With Fuchs Corneal Endothelial Dystrophy. *Cornea* 2015;34(9):1149-1151
- Huang MJ, Kane S, Dhaliwal DK. Descemetorhexis Without Endothelial Keratoplasty Versus DMEK for Treatment of Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy. *Cornea* 2018;37(12):1479-1483
- Riazuddin SA, Parker DS, McClumphy EJ, et al. Mutations in LOXHD1, a recessive-deafness locus, cause dominant late-onset Fuchs corneal dystrophy. *Am J Hum Genet* 2012;90(3):533-539

- 32 Riazuddin SA, Vithana EN, Seet LF, *et al.* Missense mutations in the sodium borate cotransporter SLC4A11 cause late-onset Fuchs corneal dystrophy. *Hum Mutat* 2010;31(11):1261-1268
- 33 Riazuddin SA, Zaghoul NA, Al-Saif A, *et al.* Missense mutations in TCF8 cause late-onset Fuchs corneal dystrophy and interact with FCD4 on chromosome 9p. *Am J Hum Genet* 2010;86(1):45-53
- 34 Mootha VV, Hussain I, Cunnusamy K, *et al.* TCF4 triplet repeat expansion and nuclear RNA foci in Fuchs' endothelial corneal dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(3):2003-2011
- 35 Wieben ED, Aleff RA, Tosakulwong N, *et al.* A common trinucleotide repeat expansion within the transcription factor 4 (TCF4, E2-2) gene predicts Fuchs corneal dystrophy. *PLoS One* 2012;7(11):e49083
- 36 Soliman AZ, Xing C, Radwan SH, *et al.* Correlation of severity of Fuchs endothelial corneal dystrophy with triplet repeat expansion in TCF4. *JAMA Ophthalmol* 2015;133(12):1386-1391
- 37 Zhang X, Igo RP Jr, Fondran J, *et al.* Association of smoking and other risk factors with Fuchs' endothelial corneal dystrophy severity and corneal thickness. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(8):5829-5835
- 38 Jurkunas UV, Bitar MS, Funaki T, *et al.* Evidence of oxidative stress in the pathogenesis of Fuchs endothelial corneal dystrophy. *Am J Pathol* 2010;177(5):2278-2289
- 39 Su DH, Wong TY, Wong WL, *et al.* Diabetes, hyperglycemia, and central corneal thickness: the Singapore Malay Eye Study. *Ophthalmology* 2008;115(6):964-968.e1
- 40 Zoega GM, Fujisawa A, Sasaki H, *et al.* Prevalence and risk factors for cornea guttata in the Reykjavik Eye Study. *Ophthalmology* 2006;113(4):565-569
- 41 Davies E, Jurkunas U, Pineda R. Predictive factors for corneal clearance after Descemetorhexis without endothelial keratoplasty. *Cornea* 2018;37(2):137-140
- 42 Yoeruek E, Hofmann J, Bartz-Schmidt KU. Histological and ultrastructural findings of corneal tissue after failed descemet membrane endothelial keratoplasty. *Acta Ophthalmol* 2014;92(3):e213-e216
- 43 Terry MA, Shamie N, Chen ES, *et al.* Endothelial keratoplasty: a simplified technique to minimize graft dislocation, iatrogenic graft failure, and pupillary block. *Ophthalmology* 2008;115(7):1179-1186
- 44 Tourtas T, Schlomberg J, Wessel JM, *et al.* Graft adhesion in Descemet membrane endothelial keratoplasty dependent on size of removal of host's Descemet membrane. *JAMA Ophthalmol* 2014;132(2):155-161
- 45 Rao R, Borkar DS, Colby KA, *et al.* Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty After Failed Descemet Stripping Without Endothelial Keratoplasty. *Cornea* 2017;36(7):1
- 46 Garnock-Jones KP. Ripasudil: first global approval. *Drugs* 2014;74(18):2211-2215
- 47 Okumura N, Kinoshita S, Koizumi N. Application of Rho Kinase Inhibitors for the Treatment of Corneal Endothelial Diseases. *J Ophthalmol* 2017;2017(2):2646904
- 48 Liu J, Wada Y, Katsura M, *et al.* Rho-Associated Coiled-Coil Kinase (ROCK) in Molecular Regulation of Angiogenesis. *Theranostics* 2018;8(21):6053-6069
- 49 Meekins LC, Rosado-Adames N, Maddala R, *et al.* Corneal Endothelial Cell Migration and Proliferation Enhanced by Rho Kinase (ROCK) Inhibitors in *In Vitro* and *In Vivo* Models. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(15):6731-6738
- 50 Nakagawa H, Koizumi N, Okumura N, *et al.* Morphological changes of human corneal endothelial cells after Rho-associated kinase inhibitor eye drop (ripasudil) administration: a prospective open-label clinical study. *PLoS One* 2015;10(9):e0136802
- 51 Okumura N, Okazaki Y, Inoue R, *et al.* Effect of the Rho-associated kinase inhibitor eye drop (ripasudil) on corneal endothelial wound healing. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(3):1284-1292
- 52 Bleyen I, Saelens IA, van Dooren BT, *et al.* Spontaneous corneal clearing after Descemet's stripping. *Ophthalmology* 2013;120(1):215
- 53 Galvis V, Tello A, Berrospi RD, *et al.* Descemetorhexis without endothelial graft in Fuchs dystrophy. *Cornea* 2016;35(9):e26-e28