

SMILE 来源角膜基质透镜的保存及临床应用现状与进展

贾媛媛

引用:贾媛媛. SMILE 来源角膜基质透镜的保存及临床应用现状与进展. 国际眼科杂志, 2025,25(11):1791-1796.

作者单位: (301700) 中国天津市武清区中医医院眼科

作者简介: 贾媛媛, 女, 硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 角膜病。

通讯作者: 贾媛媛. 550785160@qq.com

收稿日期: 2025-03-20 修回日期: 2025-09-19

摘要

角膜基质透镜是飞秒激光小切口角膜微透镜取出术 (SMILE) 的衍生生物材料, 相较于其他角膜组织, 其来源广泛且具有与供体角膜相似的生物力学特性, 已在临床治疗中广泛应用。研究证实, 角膜基质透镜对老视、远视、晚期圆锥角膜、透明角膜边缘变性、角膜溃疡及穿孔等多种眼病具有显著疗效。然而, 当前临床应用多依赖新鲜透镜, 对于无法即时透镜移植的病例, 建立有效的透镜保存体系至关重要。目前主流保存技术包括超低温联合介质保存、介质保存、去细胞化保存、营养胶囊保存、干燥法保存等。为缓解角膜供体短缺问题并拓展其在眼病治疗中的应用场景, 文章系统阐述现有角膜基质透镜保存技术, 并综述其临床应用进展。

关键词: 角膜基质透镜; 飞秒激光小切口角膜微透镜取出术 (SMILE); 保存方法; 透镜应用

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2025.11.12

Current status and advances in the preservation and clinical applications of small incision lenticule extraction - derived lenticules

Jia Yuanyuan

Department of Ophthalmology, Tianjin Wuqing District Traditional Chinese Medicine Hospital, Tianjin 301700, China

Correspondence to: Jia Yuanyuan. Department of Ophthalmology, Tianjin Wuqing District Traditional Chinese Medicine Hospital, Tianjin 301700, China. 550785160@qq.com

Received: 2025-03-20 Accepted: 2025-09-19

Abstract

• Lenticules are derivative biomaterials obtained from femtosecond laser small incision lenticule extraction (SMILE). Compared to other corneal tissues, they are readily available and exhibit biomechanical properties similar to donor corneas, and have been widely used in clinical treatments. Studies have confirmed that lenticules has a significant effect on various eye diseases such as

presbyopia, hyperopia, advanced keratoconus, pellucid marginal degeneration, corneal ulcer and perforation. For cases where immediate lenticule transplantation is unfeasible, establishing effective lenticule preservation systems is critically essential. The current mainstream preservation techniques include cryopreservation combined with media, medium preservation, decellularization preservation, nutritive capsule, and exsiccation, among others. To alleviate the shortage of corneal donors and expand their therapeutic applications in ocular diseases, this review comprehensively summarizes existing preservation technologies for corneal stromal lenticules and synthesizes recent advances in their clinical utilization.

• KEYWORDS: corneal stromal lenticules; small incision lenticule extraction (SMILE); preservation methods; lenticules application

Citation: Jia YY. Current status and advances in the preservation and clinical applications of small incision lenticule extraction - derived lenticules. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2025,25(11): 1791-1796.

0 引言

飞秒激光小切口角膜微透镜取出术 (small incision lenticule extraction, SMILE) 现已成为全球主流的近视矫正术式。SMILE 利用飞秒激光在角膜基质层精确切削形成微透镜 (图 1), 随后通过约 2 mm 的角膜切口将其完整取出, 通过改变角膜曲率实现屈光矫正。角膜疾病是我国第二大致盲原因, 可通过移植健康的供体角膜来治疗。既往 SMILE 术中取出的透镜均作为废弃物处理, 而近些年来已有研究应用透镜来治疗远视、晚期圆锥角膜、角膜溃疡等多种疾病, 这一转变不仅有效缓解了全球角膜供体资源紧张的局面, 更为面临眼球摘除风险的患者提供了保留眼球结构和挽救残余视力的新选择。然而, 大多临床应用仍局限于使用新鲜透镜, 对于活性维持时间在 72 h 以内的透镜而言保存是一大困难, 且对于一些经济不发达地区, 透镜稀缺并受限于冷链运输条件, 在同种异体移植前还需完成供体传染病筛查, 平均需要 48-72 h 的等待期, 因此, 建立标准化的透镜保存体系具有重大临床意义。本文将综述国内外角膜基质透镜保存技术的研究进展及临床应用现状, 为角膜疾病提供创新性的解决方案。

1 角膜基质透镜的保存

随着 SMILE 术的普及, 角膜基质透镜的保存方法经历了从实验性探索到标准化的演变, 见图 2。早期 (2000 年代初期) 依据全角膜的保存方法将透镜进行短期湿房保存 (4 °C) 及普通冷冻保存 (-20 °C), 结果发现组织结构具有损伤的风险。随着探究深入 (2010 年代初期), 研究者将透镜置于无菌生理盐水或保存液 (如 Optisol-GS) 中

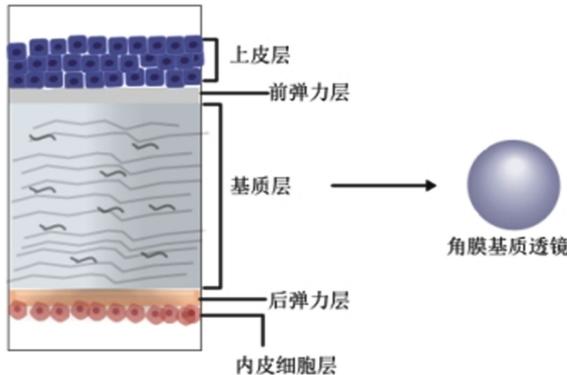


图 1 角膜 5 层结构及角膜基质透镜示意图。

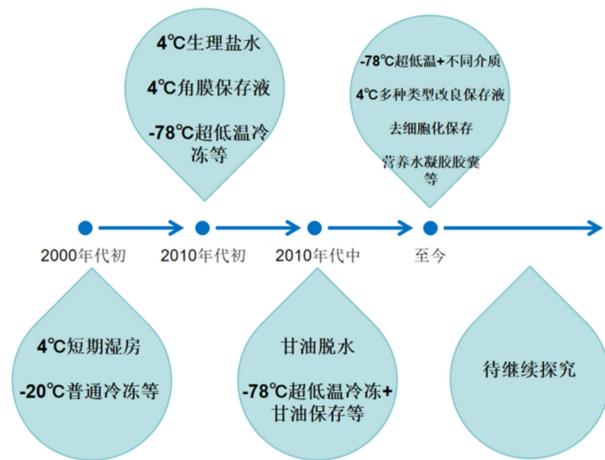


图 2 角膜基质透镜保存方法的发展史。

4 °C 短期保存(1-2 wk),但活性有限。同期探究了超低温冷冻保存(-78 °C)对透镜的影响,解冻后仍有组织的破坏。随着透镜再利用的研究增多(2010 年代中期),甘油脱水保存效果显著,有学者联合低温冷冻观察透镜的变化,效果相对较好。直至现在,利用改良角膜保存液 4 °C 短期保存、去细胞化保存等先进的保存方法已逐步在临幊上推广。但对透镜的长期及超长期保存并维持其透明度、完整性并降低免疫原性仍是我们需要继续探索研究的热点。

1.1 超低温联合介质保存 角膜移植植物的冷冻保存是目前唯一一种真正具有长期保存组织潜力的保存方法^[1]。既往 Li 等^[2]曾进行角膜组织在不同温度下(室温、-20 °C、-78 °C)于甘油介质中保存 3 mo 的研究,发现-78 °C 保存下的角膜最透明和柔韧,胶原纤维排列规则并保持平行。2021 年,Shang 等^[3]利用-78 °C 无水甘油对角膜基质透镜进行保存,通过免疫组化、蛋白质印迹、透射电镜、透射率和纳米压痕对透镜研究,发现将透镜储存于-78 °C 可以不破坏透镜结构和功能,且-78 °C 无水甘油保存能达到脱细胞后抗原减少的效果。2022 年,Xia 等^[4]将透镜保存在不同温度下进行观察,同时增添了研究脱水方式对透镜的储存能否存在影响。研究表明-80 °C 下保存的有无硅胶的透镜均表现出良好的透明度。尽管角膜基质透镜不含免疫原性较高的上皮层和内皮层,但仍存在免疫排斥风险。超低温联合介质保存技术可降低其抗原性,然而,现有证据均源于体外分析,需通过动物实验进一步验证。超低温联合介质保存在维持透镜透光率及胶原纤维排列方面具有优势,但当前研究存在保存时间较短、样

本量不足、设备依赖性较高等局限。

1.2 介质保存 在各种角膜中期保存液出现之前,甘油是比较普遍的一类人眼角膜保存液。甘油是一种具有抗菌和抗蛋白酶特性的脱水剂^[5],其用于保存供体板层组织的用途已得到国内外广泛证实。Optisol 保存液是目前国际上最常用的角膜中期保存液,该溶液能够在 4 °C 下保存角膜内皮细胞长达 2 wk,且安全有效,但成本较高^[6]。Eusol-C 保存液是欧洲使用最广泛的存储介质,它被认为 Optisol-GS 的有效替代品。变色硅胶能很好地抑制组织细胞自溶,从而保持组织细胞的完整性^[7]。2019 年,Liang 等^[8]将透镜分别置于甘油、变色硅胶和 Optisol 三种保存液中保存 14 d,发现保存在甘油中的微透镜比其他两组水肿更严重,胶原纤维密度更低。2022 年,山东第一医科大学附属青岛眼科医院自主研制的 DX 保存液在透镜保存方面也展现了良好的效果^[9]。保存液保存仍是目前主流的透镜保存方法,成品角膜保存液对透镜中细胞的活性维持时间较长,但成本较高,短期储存为宜,目前尚未找到一种在成本、保持透镜透明度和超微结构特征等方面均理想的保存液。

1.3 脱细胞化保存 随着技术的发展,脱细胞保存透镜方法流传,目前大多使用 1.5 mol/L 氯化钠、0.1% Triton X-100(TX)、核酸酶等来脱细胞。Shang 等^[3]的实验中观察到利用 0.1% 十二烷基硫酸钠(sodium dodecyl sulfate, SDS)保存后的透镜中 HLA-I 和 HLA-II 抗原表达明显减少。Yu 等^[10]将脱细胞后的微透镜结合 EDC/NHS 交联剂植入到兔的圆锥角膜模型中,观察发现新鲜组透镜、利用 1% SDS 脱细胞后的透镜以及交联后的脱细胞透镜移植到宿主体内均表现出良好的生物相容性,术后 3 mo 三组屈光状态无明显差异,但脱细胞组透镜可见轻度混浊,脱细胞后经交联组的透镜在 3 mo 内一直呈混浊状态。2024 年,Sun 等^[11]使用四种研究方法比较了脱细胞后角膜基质微透镜的物理化学特性,即 SDS、Triton X-100 结合 SDS、胰蛋白酶-乙二胺四乙酸(trypsin-ethylenediaminetetraacetic Acid, TE)或 NaCl 结合脱氧核糖核酸酶(NaCl combined with deoxyribonuclease, DNase)进行脱细胞化,结果表明尽管所有四种脱细胞方法都显示出不同的脱细胞功效,但 Triton X-100 结合 SDS 在不破坏角膜形态、细胞外基质或生物力学的情况下有效地去除了细胞,表明其在微透镜储存、移植和生物支架制造方面的潜力。

在众多的脱细胞方法中,目前最常用的是 SDS,其对人角膜组织的脱细胞效率较高,且能降低抗原,减少免疫排斥反应,并且可以避免对角膜基质中胶原结构的破坏。尽管角膜基质层的免疫原性低于上皮层和内皮细胞层,但新鲜的透镜中仍存在角膜基质细胞,为去除人类白细胞抗原-A/B/C(第 I 类)和人类白细胞抗原-DR(第 II 类)抗原,降低免疫反应,脱细胞是目前比较流行的一种手段。

1.4 其他保存方法 Zhao 等^[12]构建出了一种能够维持泪膜稳定的营养水凝胶胶囊,用于保存人类角膜微透镜,通过模拟生理环境可显著降低细胞凋亡率,为活性保存提供了创新方案。研究显示其可以维持透镜的传递结构和细胞活性,能较长时间的保存角膜基质透镜,这将为未来的临床研究提供一种新的思路。Vautier 等^[13]采用冷冻干燥技术对透镜进行脱水保存,干燥后的透镜在兔角膜模型中整合良好,且能维持结构稳定性至少 6 mo。该干燥过程

通过物理脱水实现了无化学试剂的脱细胞效应。相较于化学脱细胞法(如 Triton X-100 或 SDS)生物安全性提升,避免了化学残留导致的受体炎症反应,且大大节省了成本,为今后的透镜保存提供了新的思路。

综上所述,对近些年较为流行的角膜基质透镜的保存方法总结见图 3。目前对超低温冷冻法及新型营养水凝胶胶囊这两种保存方法的深度探究有望显著提升角膜透镜的长期保存质量与移植成功率,需进一步探索标准化保存体系、长期移植安全性评估及去细胞化透镜的免疫调控机制,以推动此类生物材料在再生医学中的精准应用。

2 角膜基质透镜的临床应用

目前,同种异体角膜移植是治疗角膜致盲性疾病最有效的方式,但角膜供体的匮乏以及免疫排斥等问题仍待解决。Augunawela 等^[14]于 2012 年首次将兔自体角膜基质透镜植入到角膜基质囊袋中,证实了透镜能恢复屈光手术后的基质厚度,表示微透镜具有一定的临床价值,从此开启了角膜基质透镜研究的热潮。目前常用并值得继续探究的透镜临床应用见图 4,本文涉及的透镜应用论文见表 1。

2.1 屈光矫正治疗远视及老视 2013 年,Pradhan 等^[15]首次报道了同种异体角膜基质透镜植入术矫正远视的临床可行性。研究者将 SMILE 术中获取的透镜植入 1 例 23 岁女性患者角膜基质层内,在 12 mo 的随访中,角膜透明度保持稳定,眼压及角膜内皮细胞密度均维持正常范围,角膜后表面隆起进入前房,至术后 1 a 趋于稳定。Zhang 等^[16]比较小切口透镜基质内角膜移植术 (small-incision lenticule intrastromal keratoplasty, sLIKE) 和飞秒激光辅助原位角膜磨镶术 (femtosecond laser - assisted *in situ* keratomileusis, FS-LASIK) 纠正中度和高度远视的临床结果,比较各组术前和术后 1 mo 的视力、屈光不正、角膜厚度和角膜曲率,结果显示两组术后未矫正近视力和未矫正远视力均有所改善,但 sLIKE 组术后角膜曲率和角膜厚度显著高于 FS-LASIK 组, sLIKE 组术后残余远视量明显少于 FS-LASIK 组,这表明 sLIKE 纠正中度和高度远视的视力和屈光结局优于 FS-LASIK。Liu 等^[17]先将透镜做三重标记,即透镜边缘 120°与环形轴板的相应轴线对齐、将透镜居中于环形轴板上、再用记号笔标记透镜的中心和陡峭的轴线,随后将此透镜植入于 4 例 5 眼远视患者由飞秒激光创建的基质口袋中,术后 6 mo 效果良好,表明将透镜利用三重标记法矫正远视是一种可行的方法,短期效果安全稳定。

Jacob 等^[18]于 2017 年研究了 4 例老视患者微透镜植入后的情况,发现这 4 例患者术后近距离视力显著增加,术后 6 mo 无透镜植入相关并发症,这证明了同种异体透镜在老花眼矫正方面的安全性和有效性。但这项研究随访时间较短,缺乏对术后远期并发症的系统性追踪记录,需要更多临床数据及随访时间来进一步评定。

2.2 角膜扩张性疾病的治疗 角膜扩张性疾病是以进行性角膜变薄、基质结构弱化、曲率异常增加为特征的一类致盲性眼病。最新临床证据表明,SMILE 来源的微透镜在以下扩张性疾病的治疗中展现出显著疗效:圆锥角膜 (keratoconus, KC)、透明角膜边缘变性 (pellucid marginal degeneration, PMD)、激光术后继发性扩张。

圆锥角膜是一种双侧非对称性进行性角膜扩张性疾病

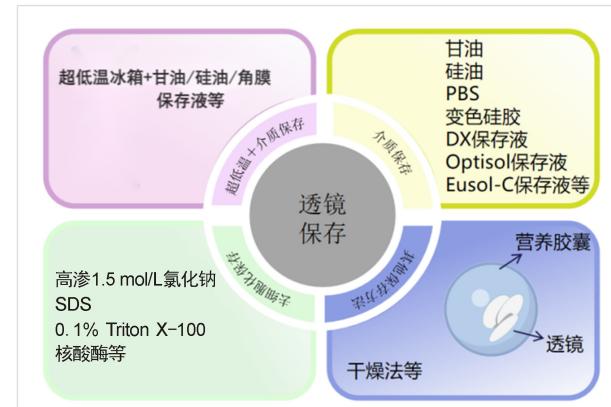


图 3 角膜基质透镜主流保存方法。



图 4 角膜基质透镜临床应用。

病,致使角膜中央部向前凸出、变薄呈圆锥形,并产生高度不规则散光,最终导致鲍曼层破裂、甚至疤痕形成。环形角膜基质透镜可用于改变透镜几何形态,从而改善圆锥角膜患者的治疗效果。例如 Doroodgar 等^[19]根据选取的 22 只患有晚期圆锥角膜的眼睛,定制了具有简单的项链或带环项链形状(复合形式)透镜植入其中,所有角膜在术后 1 a 均透明,且在整个随访期间角膜密度测定有显著改善。共聚焦生物显微镜显示胶原蛋白再激活,而植入的新鲜透镜没有任何炎症表现,证明了飞秒激光定制的 SMILE 透镜植入是可行的,且效果可观,盘状角膜基质透镜是临幊上比较常见的应用于治疗圆锥角膜的形态。Pedrotti 等^[20]探讨了半月形基质晶状体加成角膜移植术 (meniscus-shaped stromal lenticule addition keratoplasty, MS-SLAK) 在角膜规则化和厚度方面的效果。16 例等待深部前层角膜移植术治疗隐形眼镜不耐受的晚期圆锥角膜患者接受了 MS-SLAK 手术,植入定制的半月形基质透镜,在术前,术后 3、6、12 mo 时进行随访检查,他们认为 MS-SLAK 似乎在调整角膜表面方面是有效的,这表现在角膜地形对称指数、彗差和高阶像差方面的显著改善。目前值得进一步研究的是基质袋深度的选择,此外,透镜的厚度、形状和直径对中央角膜轮廓、角膜像差和最终视力的影响仍存在争议。

透明角膜边缘变性是一种无痛性、渐进性、非炎症性的角膜扩张性疾病。多为 4:00~8:00 方向角膜下方变薄, Kalinnikov 等^[21]结合了基质内板层角膜移植术和 359°角膜内环段植入术治疗了 1 例因高度不规则散光合并不耐受角膜接触镜导致视力严重下降的透明角膜边缘变性患者。经

表 1 角膜基质透镜的临床应用

疾病类型	作者	研究类型	例/眼	透镜应用	随访时间	研究结果
远视	Pradhan 等 ^[15]	病例报道	1	透镜植入基质	12 mo	屈光度由 +12.00DS/-1.50DC×155 降为 +7.50DS/-3.00DC×150, 等效球镜降低 5.25 D 屈光度
远视	Zhang 等 ^[16]	案例系列	20	透镜植入基质	12 mo	sLIKE 组术后残余远视屈光平均量显著低于 FS-LASIK 组
远视	Liu 等 ^[17]	案例系列	5	将三重标记的透镜植入远视患者角膜基质	6 mo	组内 4 例受试眼的近视力平均提高了 2 行
老视	Jacob 等 ^[18]	案例系列	4	透镜植入基质	6 mo	所有患者 33 cm 处未矫正的近距离视力改善 3-5 行, 未矫正的远距离视力保持不变
圆锥角膜	Doroodgar 等 ^[19]	案例系列	22	透镜植入	12 mo	角膜厚度最薄处平均增强 100.4 μm, 角膜曲率从 54.68 ± 2.77 D 下降到 51.95 ± 2.21 D
圆锥角膜	Pedrotti 等 ^[20]	案例系列	16	植入定制的半月形透镜	12 mo	表面不对称指数、球面像差、彗差、高阶像差和前非球面指数均改善, 透镜内角膜细胞密度显著增加
透明角膜边缘变性	Kalinnikov 等 ^[21]	病例报道	1	同时植入透镜和角膜内环段	3 mo	矫正的远视力从 0.4 提高到 0.7, 角膜散光减少 4.50 D
LASIK 后角膜扩张	Li 等 ^[22]	病例报道	1	透镜联合角膜交联术	30 mo	最佳矫正视力提升, CCT 增加 73 μm, K1 增加 2.1 D, K2 增加 4.5 D
LASIK 后角膜扩张	Li 等 ^[23]	案例系列	8	透镜植入	3 a	前 6 mo 在微透镜附近观察到前基质和后基质中活化的角质细胞, 术后第 1 a 在植入的微透镜中发现了细长、变形的角质细胞核
角膜溃疡	王曙光等 ^[24]	动物模型	5	透镜联合纤维蛋白胶做成植片	3 mo	术后 5 眼的植片在位, 均未混浊, 未出现排斥反应, 无角膜血管翳
角膜溃疡	姚涛等 ^[25]	案例系列	16	透镜联合纤维蛋白胶, 若溃疡较大合并联合羊膜	18 mo	术后视力均较术前提高, 角膜创面 1 wk 内完全上皮化。
干眼	李娟等 ^[26]	动物模型	16	角膜基质透镜泪道栓	6 wk	角膜基质透镜泪道栓植入组的泪液分泌量、泪膜破裂时间显著减少
青光眼	Yin 等 ^[27]	动物模型	1	透镜放置结膜下间隙	28 d	脱细胞微透镜组结膜下间隙较大, 结膜下纤维化较少
引流管暴露	Song 等 ^[28]	病例报道	2	补片位于结膜下方并缝合到结膜上	8 mo 及 6 mo	第 1 例患者术后 8 mo 引流管未暴露, 眼压稳定。第 2 例患者因缝合线松动致引流管暴露, 经二次手术修复后, 随访 6 mo 无暴露, 眼压稳定。
角膜类皮样病变	Liu 等 ^[29]	案例系列	17	透镜联合纤维蛋白胶做成植片	6 mo	4 例术后角膜缘血管翳, 2 例眼压增加, 经药水治疗后好转, 其余无异常
角膜皮样瘤	Wan 等 ^[30]	案例系列	3	透镜用 10-0 尼龙线固定	3 mo	手术区域和相应的正常区域之间的角膜厚度无统计学差异, 无排斥等
病理性近视黄斑裂孔	Tang 等 ^[31]	案例系列	14	透镜覆盖裂孔	6 mo	14 眼黄斑裂孔均愈合, 12 眼的最佳矫正视力改善
	Mastropasqua 等 ^[32]	实验研究				脱细胞透镜有望作为一种天然的、具有生物相容性且无免疫原性的医用递送系统来持续释放活性药物
	Santra 等 ^[33]	实验研究				角膜基质透镜可作为脱细胞支架重新填充具有功能表型的细胞, 基质内移植可以再生天然角膜基质组织并恢复角膜透明度

治疗后矫正的远视力提高,角膜散光减少,尽管缺乏长期观察,但该报道描述的新技术对该特定患者是成功的,因此在透明角膜边缘变性的严重阶段被认为可能是有效和安全的。

术后角膜扩张可继发于 LASIK、RK、PRK 等术后,而 LASIK 术后角膜扩张是 LASIK 的严重并发症之一,2018 年 Li 等^[22]首次报告了 LASIK 扩张后患者利用微透镜治疗,术后 30 mo 最佳矫正视力提升,CCT 增加 73 μm ,K1 增加 2.1 D,K2 增加 4.5 D,尽管透镜植入后角膜屈光和散光增加,但作者假设这是由于植入的微透镜的屈光不正,这项研究证明了植入的微透镜具有 5 a 的稳定性,且未发现 LASIK 后扩张症患者存在免疫原性排斥反应或视力消退。Li 等^[23]于 2020 年探究了 8 例 LASIK 术后角膜扩张的患者,将 SMILE 供体中提取的透镜冻存后植入患者角膜层间,使用共聚焦显微镜观察分析透镜和受体角膜的变化。观察 3 a 结果表明在受体角膜与植入透镜界面处,角膜基质细胞密度短暂下降和形态变形后呈现逐步恢复,同时基底膜下神经丛实现再生。这些研究表明,使用角膜基质透镜进行层状角膜移植术可能是常规治疗的有效替代方法,在治疗角膜扩张性疾病领域展现出显著临床潜力。

2.3 角膜修复与重建 角膜溃疡与穿孔若不迅速处理,会引起眼内感染和失明。目前的治疗方式主要有角膜接触镜、结膜瓣遮盖、羊膜移植和角膜移植术,但我国角膜供体的严重匮乏大大限制了其应用。全层角膜目前仍无可替代,但对于未穿孔的角膜溃疡患者,一般采用板层角膜移植的方法,近年来,生物工程角膜的出现为需板层角膜移植的患者争取了手术机会,但其属异种供体,且价格昂贵,临床应用受限。

王曙亮等^[24]在兔中建立了真菌性角膜溃疡并发穿孔的动物模型,透镜联合纤维蛋白胶制成角膜基质植片,随访 3 mo,眼角膜植片透明,未出现排斥反应,角膜基质植片在位平整,轻度混浊,无角膜血管翳,角膜基质植片术后上皮再生时间为(16±2) d。姚涛等^[25]纳入 16 例角膜溃疡穿孔患者,其中 14 例采用单层角膜基质透镜移植术修补创面(穿孔直径≤6 mm),另 2 例因溃疡创面>6 mm 行透镜-羊膜复合移植术。术后随访 3~18 mo 显示所有患者术后视力均有提高,未出现感染等并发症。然而,仍需通过长期观察评估角膜融解风险及生物力学稳定性变化。目前,角膜基质透镜作为 SMILE 术的衍生生物材料,已从屈光矫正的副产品转型为角膜修复与重建的核心资源,显著提高了治疗安全性和资源利用率。

2.4 其他临床用途 角膜基质透镜具有抗原性低、组织相容性好等特点,李娟等^[26]通过物理加工,将其制成短棒装的泪道栓,短期植入对干眼能起到一定的治疗作用。Yin 等^[27]通过兔子模型,利用透镜作为一种分离剂来预防小梁术后结膜下纤维化,这提高了青光眼滤过手术的成功率。Song 等^[28]报道了 2 例引流管暴露后利用角膜基质透镜覆盖治疗,以及 1 例用透镜覆盖治疗了严重黏连且无法用结膜瓣遮盖治疗的大疱性角膜病。Liu 等^[29]利用 17 例角膜类皮样病变切除术后利用纤维蛋白胶联合 SMILE 透镜作为补片治疗,发现术后均成功黏合,并在随访期内保持透明,证明了纤维蛋白胶辅助的无缝线透镜移植治疗 I、

II 级角膜皮样病变是安全可行的。此前 Wan 等^[30]也做过类似的研究,他们将 3 例 I 级角膜皮样瘤切除后,利用 10-0 号尼龙线将透镜覆盖其上,但在术后最佳矫正视力方面,Liu 等的研究中有 9 例患者最佳矫正视力明显提高,Wan 等研究中并没有改善。近来,Tang 等^[31]利用透镜覆盖治疗了 14 例病理性近视黄斑裂孔患者,并用 C3F8 气体填塞,随访 6 mo,14 眼黄斑裂孔均愈合,12 眼的最佳矫正视力改善,此研究为病理性近视中的难治性黄斑裂孔提供了有意义的新思路。角膜基质透镜将推动眼科从替代医学迈向再生医学,最终希望实现可逆性角膜修复的愿景,透镜的发展前景将重塑角膜疾病治疗格局。

2.5 生物工程 角膜基质透镜具有资源可持续性、抗原载量较少等众多优势,在生物工程方面存在巨大潜力。Mastropasqua 等^[32]将脱细胞透镜与载有重组人 NGF (rhNGF-MPs) 的聚乳酸-羟基乙酸共聚物微粒悬浮液一起孵育,结果显示 rhNGF 在前 24 h 内迅速释放,持续到实验结束(1 mo),同时保持 rhNGF 活性(约 80%)。这表明其有望作为一种天然的、具有生物相容性且无免疫原性的医用递送系统来持续释放活性药物,如 VEGF 缓释剂等。鉴于 SMILE 透镜是一种可获得的富含胶原的细胞外基质支架,有研究表明^[33],定制后的角膜基质透镜可作为脱细胞支架生态位,可以重新填充具有功能表型的细胞(如干细胞),在这些细胞或组织复合物的基质内移植可以再生天然角膜基质组织并恢复角膜透明度。这些特性使角膜基质透镜成为继羊膜之后最具临床转化潜力的眼用生物材料,为组织工程从实验室迈向产业化生产提供关键解决方案。

3 总结与展望

本文从临床应用扩展及保存技术突破展开了讨论,双维度解析了角膜基质透镜的转换价值。相较于 Aghamollaei 团队^[34]聚焦角膜透镜应用方法及黄青等^[35]学者的探讨方向,本文增添了目前前沿领域对角膜基质透镜生物工程方面的研究,填补现综述领域的空白,并且通过时间维度,探讨了角膜基质透镜的保存史。

角膜基质透镜作为 SMILE 手术的衍生生物材料,规范化保存与高效临床转化是提升利用价值的关键。在透镜保存方面,不同保存方法各有优劣,选择时需综合考量保存时间、成本、设备条件及临床需求。目前,超低温联合介质保存法与新型营养胶囊保存技术是研究热点。在临床应用领域,经用于临床部分疾病的治疗,但对其安全性、有效性等仍需要投入大量的时间、样本量及实验进行验证,同时,如何规范的保存、运输与应用透镜仍是我们面临的问题。

利益冲突声明: 本文不存在利益冲突。

作者贡献声明: 贾媛媛论文选题与修改,初稿撰写,文献检索。作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

- [1] Rodríguez-Fernández S, Álvarez-Portela M, Rendal-Vázquez E, et al. Analysis of cryopreservation protocols and their harmful effects on the endothelial integrity of human corneas. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(22): 12564.
- [2] Li JY, Shi S, Zhang X, et al. Comparison of different methods of glycerol preservation for deep anterior lamellar keratoplasty eligible

- corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53(9):5675–5685.
- [3] Shang Y, Li Y, Wang Z, et al. Risk evaluation of human corneal stromal lenticules from SMILE for reuse. *J Refract Surg*, 2021, 37(1):32–40.
- [4] Xia F, Zhao J, Fu D, et al. Comparison of the effects of temperature and dehydration mode on glycerin-based approaches to SMILE-derived lenticule preservation. *Cornea*, 2022, 41(4):470–477.
- [5] Liu HY, Chu HS, Chen WL, et al. Extending the utility of anterior corneal buttons through refrigeration and glycerol cryopreservation: utility rate and outcome analysis. *Br J Ophthalmol*, 2023, 107(10):1415–1418.
- [6] Sharma N, Shaikh F, Nagpal R, et al. Evaluation of various preservation media for storage of donor corneas. *Indian J Ophthalmol*, 2021, 69(9):2452–2456.
- [7] Yildiz SN, Sezgin Arslan T, Arslan YE. Organic – inorganic biohybrid films from wool – keratin/jellyfish – collagen/silica/boron via Sol-gel reactions for soft tissue engineering applications. *Biomed Mater*, 2024, 19(2):10.1088/1748-605X/ad2557.
- [8] Liang G, Wang L, Pan ZQ, et al. Comparison of the different preservative methods for refractive lenticles following SMILE. *Curr Eye Res*, 2019, 44(8):832–839.
- [9] 田乐, 李德卫, 彭予苏, 等. DX 保存液与甘油保存液对人角膜基质透镜保存效果的比较. *中华实验眼科杂志*, 2022, 40(2):126–132.
- [10] Yu N, Chen SL, Yang XF, et al. Comparison of fresh and preserved decellularized human corneal lenticules in femtosecond laser-assisted intrastromal lamellar keratoplasty. *Acta Biomater*, 2022, 150:154–167.
- [11] Sun BQ, Zhang Z, Yu YZ, et al. Comparative study of physicochemical properties on corneal stromal lenticules following four decellularization methods. *Exp Eye Res*, 2024, 249:110148.
- [12] Zhao J, Zhang Z, Xia F, et al. Nutrient capsules maintain tear film homeostasis for human corneal lenticule transplantation. *Chem Eng J*, 2022, 450:138078.
- [13] Vautier A, Bourges JL, Gabison E, et al. An efficient technique for the long-term preservation of SMILE lenticules using desiccation. *J Refract Surg*, 2023, 39(7):491–498.
- [14] Angunawela RI, Riau AK, Chaurasia SS, et al. Refractive lenticule re-implantation after myopic ReLEX: a feasibility study of stromal restoration after refractive surgery in a rabbit model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53(8):4975–4985.
- [15] Pradhan KR, Reinstein DZ, Carp GI, et al. Femtosecond laser-assisted keyhole endokeratophakia: correction of hyperopia by implantation of an allogeneic lenticule obtained by SMILE from a myopic donor. *J Refract Surg*, 2013, 29(11):777–782.
- [16] Zhang L, Zhou YH, Zhai CB, et al. Comparison of clinical outcome of small-incision lenticule intrastromal keratoplasty and FS-LASIK for correction of moderate and high hyperopia. *Int J Ophthalmol*, 2022, 15(5):780–785.
- [17] Liu ST, Zhang XX, Zhou XT. Toric lenticule implantation for correction of hyperopia and astigmatism following small incision lenticule intrastromal keratoplasty with the triple marking method. *J Refract Surg*, 2022, 38(2):82–88.
- [18] Jacob S, Kumar DA, Agarwal A, et al. Preliminary evidence of successful near vision enhancement with a new technique: PrEsbyopic allogenic refractive lenticule (PEARL) corneal inlay using a SMILE lenticule. *J Refract Surg*, 2017, 33(4):224–229.
- [19] Doroodgar F, Jabbarvand M, Niazi S, et al. Customized stromal lenticule implantation for keratoconus. *J Refract Surg*, 2020, 36(12):786–794.
- [20] Pedrotti E, Bonacci E, Fasolo A, et al. Meniscus-shaped stromal lenticule addition keratoplasty for corneal regularization and thickening in advanced keratoconus. *Cornea*, 2023, 42(10):1221–1228.
- [21] Kalinnikov Y, Leontyeva G, Zinov'yeva A, et al. Simultaneous implantation of refractive lenticule and intracorneal ring segment in the management of pellucid marginal degeneration. *J Refract Surg*, 2019, 35(9):606–609.
- [22] Li MY, Yang D, Zhao F, et al. Thirty-month results after the treatment of post-LASIK ectasia with allogenic lenticule addition and corneal cross-linking: a case report. *BMC Ophthalmol*, 2018, 18(1):294.
- [23] Li M, Wei R, Yang W, et al. Femtosecond laser-assisted allogenic lenticule implantation for corneal ectasia after LASIK: a 3-year *in vivo* confocal microscopic investigation. *J Refract Surg*, 2020, 36(11):714–722.
- [24] 王曙光, 张晓宇, 艾明. 应用纤维蛋白胶粘合多层角膜基质透镜治疗真菌性角膜溃疡并发穿孔的实验研究. *中华眼科医学杂志(电子版)*, 2021, 11(2):82–87.
- [25] 姚涛, 何伟. 角膜基质透镜染色联合纤维蛋白胶在角膜溃疡穿孔修复中应用的临床观察. *临床眼科杂志*, 2020, 28(5):427–429.
- [26] 李娟, 周颖, 李康寓, 等. 角膜基质透镜泪道栓治疗兔干眼的实验研究. *眼科新进展*, 2019, 39(11):1014–1018.
- [27] Yin HF, Chen XY, Hong XG, et al. Effect of SMILE-derived decellularized lenticules as an adhesion barrier in a rabbit model of glaucoma filtration surgery. *BMC Ophthalmol*, 2021, 21(1):329.
- [28] Song YJ, Kim S, Yoon GJ. Case series: Use of stromal lenticule as patch graft. *Am J Ophthalmol Case Rep*, 2018, 12:79–82.
- [29] Liu JL, Ji JY, Ye Q, et al. Treatment of corneal dermoid with lenticules from small incision lenticule extraction surgery: a surgery assisted by fibrin glue. *Int J Ophthalmol*, 2023, 16(4):547–553.
- [30] Wan Q, Tang J, Han Y, et al. Surgical treatment of corneal dermoid by using intrastromal lenticule obtained from small-incision lenticule extraction. *Int Ophthalmol*, 2020, 40(1):43–49.
- [31] Tang ZY, Qiao G, Zhang XJ, et al. Covering corneal stromal lenticule for macular hole in pathological myopia. *Int J Ophthalmol*, 2024, 17(9):1675–1680.
- [32] Mastropasqua L, Nobile M, Acerra G, et al. Bioengineered human stromal lenticule for recombinant human nerve growth factor release: a potential biocompatible ocular drug delivery system. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 10:887414.
- [33] Santra M, Liu YC, Jhanji V, et al. Human SMILE-derived stromal lenticule scaffold for regenerative therapy: review and perspectives. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(14):7967.
- [34] Aghamollaei H, Hashemi H, Fallahtaf M, et al. Applications of SMILE-extracted lenticules in ophthalmology. *Int J Ophthalmol*, 2024, 17(1):173–187.
- [35] 黄青, 张奕霞, 塞骞. SMILE 来源的角膜基质透镜临床再利用的研究进展. *国际眼科杂志*, 2024, 24(11):1759–1763.