

# 持续性角膜上皮缺损的治疗进展

梁荣斌\*, 吴世楠\*, 邵毅

引用: 梁荣斌, 吴世楠, 邵毅. 持续性角膜上皮缺损的治疗进展. 国际眼科杂志 2020; 20(10): 1726-1729

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No. 81660158); 江西省青年科学基金 (No. 20151BAB215016); 江西省重点研发项目 (No. 20151BBG70223); 江西省卫生计生委科技计划项目 (No. 20175116)

作者单位: (330006) 中国江西省南昌市, 南昌大学第一附属医院眼科

\*: 梁荣斌和吴世楠对本文贡献一致。

作者简介: 梁荣斌, 在读硕士研究生, 研究方向: 角膜病及眼表疾病; 吴世楠, 在读本科生, 研究方向: 角膜病及眼表疾病。

通讯作者: 邵毅, 毕业于中山大学, 博士, 主任医师, 博士研究生导师, 副主任, 赣江学者, 研究方向: 角膜病及眼表疾病. freebee99@163.com

收稿日期: 2019-12-10 修回日期: 2020-09-01

## 摘要

持续性角膜上皮缺损 (PED/PCEDs) 是指角膜损伤后 10~14d 内, 在接受了相应治疗后, 角膜也未能迅速重新形成上皮并闭合而导致的一种角膜疾病。角膜上皮的破坏和基质层的损伤容易使眼部受到感染, 发生基质溃疡、穿孔、瘢痕, 甚至丧失视力。就目前而言, 临床医生对 PED 的治疗仍然面临相当大的挑战。标准的治疗方法包括配戴绷带隐形眼镜和使用人工泪液治疗, 而新开发的药物则可以通过促进各类生长因子的生成使角膜重新形成上皮, 进一步配合相应外科手术为角膜提供神经支配, 以此达到治疗的效果。此外, 确诊 PED 后应尽早接受治疗, 以避免继发性并发症。本文就 PED 的流行病学、病因学、诊断与临床表现、治疗方法及预后进行综述。

关键词: 持续性角膜上皮缺损; 角膜; 眼部疾病; 角膜缘干细胞; 表皮生长因子; 羊膜移植

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2020.10.13

## Progress in research on persistent corneal epithelial defects

Rong-Bin Liang\*, Shi-Nan Wu\*, Yi Shao

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No. 81660158); Youth Science Foundation of Jiangxi Province (No. 20151BAB215016); Key Research Foundation of Jiangxi Province (No. 20151BBG70223); Science and Technology Plan of Health Commission of Jiangxi Province (No. 20175116)

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Co-first authors: Rong-Bin Liang and Shi-Nan Wu

Correspondence to: Yi Shao. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006,

Jiangxi Province, China. freebee99@163.com

Received: 2019-12-10 Accepted: 2020-09-01

## Abstract

• Persistent corneal epithelial defect (PED/PCEDs) is an eye disease that fails to form corneal epithelium rapidly even after 10-14d of corneal injury. Corneal protective epithelial destruction and stromal layer damage can easily lead to eye infection, stromal ulcer, perforation, scar formation, and even blindness. At present, clinicians still face considerable challenges in treating PED patients. Standard treatments such as wearing bandaged contact lenses and using artificial tears, while newly developed drugs can promote the formation of various growth factors to re-form the cornea, and further cooperate with the corresponding surgery to provide innervation for the cornea. In order to achieve the effect of treatment. In addition, treatment should be carried out as soon as possible after the diagnosis of PED to avoid secondary complications. This article reviews the epidemiology, etiology, diagnosis, clinical manifestation, treatment and prognosis of persistent corneal epithelial defect.

• KEYWORDS: persistent corneal epithelial defect; cornea; ocular disease; limbal stem cells; epidermal growth factor; amniotic membrane grafting or transplant

Citation: Liang RB, Wu SN, Shao Y. Progress in research on persistent corneal epithelial defects. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020; 20(10): 1726-1729

## 0 引言

角膜是眼睛最外层的透明层, 它能将进入眼睛的大部分光线均匀地折射到晶状体上, 因此, 角膜在良好的视力形成过程中发挥重要作用。多层角膜上皮通过相邻细胞间的紧密连接, 起到了保护屏障的作用, 并通过基底细胞层不断再生细胞来维持角膜光滑的光学表面<sup>[1]</sup>。持续性角膜上皮缺损 (persistent corneal epithelial defect, PED/PCEDs) 是指角膜损伤后 10~14d 内, 在接受了相应治疗后, 角膜也未能迅速重新形成上皮并闭合而导致的一种眼部角膜疾病。眼科医生在临床诊治过程中最常见的眼部疾病包括眼部擦伤和角膜上皮缺陷。受损的角膜如果不及及时治疗, 发展成 PED 后将会导致严重的并发症, 如眼部感染、发生基质溃疡、穿孔、瘢痕等, 最终影响视力<sup>[2]</sup>。治疗过程中, 人工泪液是治疗眼部疾病的初期方法之一, 而目前正不断涌现出新颖且有效的治疗方法。本文旨在综述 PED 治疗的研究进展。

## 1 流行病学

PED 的发病率仍未知, 根据流行病学研究显示, 在美国该病每年的发病人数不到 20 万例, 因此 PED 被归类为一种相对罕见的疾病。单纯性眼疱疹可导致 PED、角膜

炎、瘢痕、新生血管化和青光眼。美国的单纯性眼疱疹的年发病率约 20.7/100 000。另外,在美国角膜移植术后发生 PED 的病例约为每年 7558 例,而糖尿病玻璃体切除术后发生 PED 的病例约为每年 2480~5257 例。据估计 47%~64% 的糖尿病患者会发生糖尿病性角膜病。因此角膜移植和糖尿病均增加了患 PED 的风险<sup>[3]</sup>。最近一项关于角膜移植术后感染性角膜炎造成角膜上皮缺损的流行病学研究揭示了术后增加上皮缺损的风险因素包括 60 岁以上男性、移植直径>9mm、细菌性或病毒性感染、风湿病和癌症的化疗等<sup>[4]</sup>。此外,由于玻璃体切除术后 PED 的发生率较高,对于行玻璃体切除术的患者也应注意预防或早期治疗<sup>[5]</sup>。

## 2 病因学

在 PED 的病因学讨论中,有研究证明上皮细胞黏附缺陷、角膜缘干细胞缺乏、表面创伤、药物干扰、感染等因素会造成角膜伤口愈合过程障碍,从而增加患 PED 的风险。PED 的病理生理学研究证明,成纤维细胞过度增殖会引起细胞外基质紊乱,从而导致角膜不透明,进一步影响视力。

**2.1 上皮细胞黏附缺陷** 基底上皮细胞通过形成半囊体和产生纤维连接黏附于基底膜上。上皮细胞黏附缺陷或基底膜缺陷可导致患 PED 的风险增加。如复发性角膜糜烂可导致基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)的过量产生,从而破坏基底膜,破坏上皮细胞与基底膜之间的纤维连接,导致患 PED 的风险增加。此外,角膜上皮基底膜营养不良(epithelial basement membrane dystrophies, EBMD)可导致不规则额外基底膜层生成并延伸至上皮,引起基底膜缺陷和继发性黏连。中毒性角膜病变也可导致 PED,其原因是局部麻醉剂可阻碍上皮细胞的迁移,干扰上皮细胞与基底膜之间的半边小体黏附机制。此外,角膜的退化、萨尔兹曼结节性变性、带状角膜病变、大泡性角膜病变、维生素 A 缺乏和瘢痕形成均可能导致 PED,原因均是基底膜的异常形成和黏附机制的缺陷。

**2.2 角膜缘干细胞缺乏** 角膜缘上皮细胞的迁移和角膜上皮干细胞增殖分化是角膜上皮损伤后再生修复的关键。因此,角膜缘干细胞缺乏(limbal stem cell deficiency, LSCD)常导致上皮再生功能障碍、发生基质溶解、瘢痕形成、PED、角膜结膜炎、新生血管形成等。严重的角膜缘干细胞缺乏的常见原因之一是碱液、家庭清洁液和部分农家肥料所引起的碱性化学损伤<sup>[6]</sup>。

**2.3 表面创伤** 频繁的眼部擦伤将会导致角膜缘干细胞的耗竭,从而影响上皮细胞再生水平。这些机械性损伤包括眼内翻或外翻、倒睫、眼睑痉挛等暴露性角膜病变,间接或直接破坏角膜上皮细胞。因此,如果上皮细胞的损伤程度超过了角膜缘干细胞的愈合能力,就会形成 PED。

**2.4 神经营养缺陷** 角膜是接受神经支配最密集的人体组织之一。三叉神经的分支眼神经支配其感觉并释放神经营养因子保护并营养角膜。三叉神经的损伤将导致角膜感觉减退,造成角膜部位神经营养不良。而角膜神经支配的缺失将会导致角膜组织变性,角膜上皮细胞受损,从而引起上皮细胞缺陷,角膜愈合不良<sup>[7]</sup>,最终发展成 PED。

**2.5 炎症反应** 正常情况下细胞因子如肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )和白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)可以调节炎症反应并诱导生长因子的产生,从而促使上皮细胞的增殖和迁移。这些生长因子也可以促进蛋白酶的合成,如 MMPs。此外,这些因子可

也刺激基质重塑,但如果细胞因子过量表达,相反,可能会导致基质融化。由于某些原因诱发的炎症反应,如感染性角膜炎、自身免疫性疾病、干燥综合征、斯蒂夫森综合征、移植排斥反应、外周溃疡性角膜炎、穆伦氏溃疡、类风湿性关节炎等,TNF- $\alpha$ 、IL-1 和其他炎症细胞因子将高活性表达,多种炎症条件可能导致角膜创伤修复紊乱,从而引起 PED。

## 3 诊断与临床表现

临床上用于诊断 PED 的方法包括用荧光灌注法来监测角膜伤口的大小、位置以及深度。在更深层次的伤口中,荧光素需要更长的时间才能被上皮细胞和基质吸收。临床医生在诊断过程中应结合疾病的并发症逆向推断,如神经营养性 PED 病例可能会伴发前房炎症、眼睑畸形、角膜感觉减退等眼部症状。普通的角膜上皮缺损与 PED 的区别主要在于角膜损伤后角膜上皮愈合的时间长短。普通角膜上皮缺损在 7~10d 后会自动恢复,而 PED 即使接受了标准治疗并做好了相关的护理,在 2wk 后也难以痊愈。临床医生在全面了解病史的过程中应重点关注患者之前是否存在有疱疹感染、糖尿病、免疫系统功能障碍、角膜疼痛或视力模糊的可能性,以进一步诊断。此外,由 LSCD 导致的 PED,可通过点状晚期荧光素染色和检测角膜混浊度、视力下降程度,配合观察患者是否有畏光、泪膜不稳定和浅表血管形成等症状进行诊断。临床数据显示,LSCD 患者可能出现瘢痕、角膜溃疡、间质新生血管或角膜穿孔<sup>[8]</sup>等症状。

## 4 PED 的治疗与预后

在治疗 PED 的过程当中,患者应在确诊后尽快接受治疗(7~10d),以避免继发性并发症,包括角膜感染风险增加、前间质瘢痕化、新生血管形成、角膜溃疡甚至角膜穿孔从而造成视力丧失。此外,在接受标准治疗(10d)后,也应持续监测,加强治疗以预防间质纤维化。临床医生也应关注角膜上皮部分愈合的患者,避免发展成 PED。目前,PED 的治疗仍然很复杂,根据不同的病因有多种治疗方案。治疗首先需要了解整个发病过程,熟悉各种药物的作用机制。不同治疗方案的最终目的均为为分化的上皮细胞向角膜上皮层迁移、增殖和再生提供有利的条件。由于该病的复杂性,PED 患者必须每周甚至是每天进行多次彻底检查,以确保治疗过程的有效性。

**4.1 标准治疗** 治疗 PED 时,首先应结合患者的临床症状考虑其可能的病因,再对症治疗。如神经性 PED 可以局部使用神经生长因子治疗;糖尿病性角膜病需要配合糖尿病治疗方案;疱疹性角膜炎需要采用抗病毒治疗;LSCD 的治疗需联合角膜缘干细胞移植。

目前对 PED 的标准治疗需要一个循序渐进的过程,从保守治疗开始,如果保守治疗效果不明显就需要转到内科或外科进行治疗。内科或外科的治疗方案包括配戴绷带软性隐形眼镜(bandage soft contact lenses, BCL)<sup>[9]</sup>,采用泪点塞、清创术、睑缘缝合术等。治疗最初,每隔 1~2h 使用不含防腐剂的人工泪液和眼膏进行润滑。但在使用人工泪液和眼膏进行治疗前必须考虑到 PED 的医源性问题。如果患者同时在使用某些可能破坏角膜上皮的药物,如苯扎氯铵、局部氨基糖苷(庆大霉素和妥布霉素)、万古霉素滴剂等,就需要停用这些药物,防止发生拮抗作用,影响治疗<sup>[10]</sup>。标准治疗的下一步是采用泪点塞,通过润滑作用,外加泪膜中含有的多种生长因子,包括表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、转化生长因子- $\beta$

(transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )、成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、降钙素相关基因肽、纤连蛋白、维生素 A 和维生素 C<sup>[11]</sup>, 这些生长因子将促进角膜上皮的愈合。

BCL 配合不含防腐剂的人工泪液和抗生素的治疗方案有助于保护受损的上皮细胞免受眼睑眨动造成的机械损伤, 从而间接保护了上皮的再生过程。同时使用角膜润滑液和局部广谱抗生素, 将会降低感染性角膜炎的风险<sup>[12]</sup>。此外, 加压补片是角膜再生过程中保护角膜的另一种标准治疗方法, 然而, 加压补片已被证明会妨碍伤口愈合, 并可能是角膜疾病的感染源, 因此对这种治疗方法的疗效需要持续监测<sup>[13]</sup>。目前, 根据临床相关病例分析发现加压补片的疗效可能不如 BCL。

外科手术如清创术和睑缘缝合术, 对于多数难治性 PED 可以起到很好的治疗效果。清创术是指清除固定的、创伤性的上皮组织, 从而使新的上皮细胞迁移到角膜组织。睑缘缝合术的目的是闭合睑裂以减少角膜暴露面积。另外, 临时睑缘缝合术是一种维持睑裂闭合 6wk 的手术选择。除了采用外科手术闭合眼睑, 也可通过注射 A 型肉毒毒素至提上睑肌, 以此达到封闭眼睑的效果。此外, 在角膜修补治疗的过程当中, 氰基丙烯酸酯胶也有助于角膜重新形成上皮, 有研究报道可使用氰基丙烯酸酯胶修补角膜穿孔<sup>[14]</sup>。由此推断氰基丙烯酸酯胶对于 PED 患者也可能有一定的疗效。四环素、预防性局部抗生素和类固醇也可适用于 PED 的标准治疗。口服四环素表现出抗胶原蛋白溶解, 抑制由炎症因子产生的 MMPs 活性的作用, 因此口服四环素在短期内治疗 PED 有一定的疗效。当使用 BCL 或侵入性手术治疗角膜疾病时, 可局部使用抗生素, 以此预防细菌性感染。局部使用糖皮质激素在治疗 PED 过程中存在争议, 因为该激素可能破坏上皮组织、导致基质溶解, 并有可能增加患细菌感染性角膜炎的风险<sup>[15]</sup>。然而, 糖皮质激素在治疗疱疹性角膜炎、史蒂文斯-约翰逊综合征和异位性角膜结膜炎所导致的 PED 却非常有效。此外, 采用免疫抑制剂在治疗史蒂文斯-约翰逊综合征、角膜移植排斥反应和干燥综合征中也是有效的。

## 4.2 难治性 PED 的治疗

**4.2.1 羊膜移植** 针对一些对标准疗法治疗无明显疗效的难治性 PED 病例, 临床医生可能会采取羊膜移植(amniotic membrane grafting or transplant, AMT) 的方法进行治疗。AMT 已被证明对眼表疾病(如 PED、非愈合性角膜溃疡)的治疗极为有用, 并可防止术后角膜穿孔<sup>[16]</sup>。羊膜含有许多生长因子[如 EGF、角化细胞生长因子(keratinocyte growth factor, KGF)、成纤维细胞生长因子[FGF2]]、蛋白酶抑制剂和各种促进角膜伤口愈合的蛋白。羊膜不仅可以为角膜重新上皮化提供一个支架, 还可以减少新生血管的形成, 并具有抗炎特性。因此, 羊膜通常用纤维蛋白胶粘在或缝合在 BCL 上, 以此配合 BCL 达到治疗 PED 的效果<sup>[17]</sup>。羊膜也被用于治疗 LSCD, 以促进受损上皮层的再生<sup>[18]</sup>。然而, 也有报道 AMT 术后可能出现并发症, 包括术后感染、自然发生的缝合线断裂、膜的溶解和羊膜下出血<sup>[19]</sup>。

**4.2.2 自体血清滴眼液** 人的血清中含有许多生长因子, 包括维生素 A、维生素 E、EGF、TGF- $\beta$ 、血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)、胰岛素样生长因

子(insulin-like growth factor, IGF)、神经生长因子、免疫球蛋白和纤连蛋白。因此, 可用患者的血清以稀释 20% 或 50% 作为滴眼液, 并且每天使用 3h 自体血清滴眼液治疗 PED<sup>[20]</sup>, 临床结果显示疗效明显。此外, 联合使用硅酮水凝胶软性隐形眼镜和自体血清滴眼液治疗 PED 或用来防止角膜基质融化均较为有效<sup>[21]</sup>。然而, 使用自体血清也存在局限性, 如从全血中提取血清配制滴眼液的需遵守严格的规范措施和相关的管理条例等。而利用何种全血以提取血清来配制滴眼液仍存在争议, 有研究认为, 用脐带血比用富含血小板的血液制备的血清滴眼液疗效更快更好<sup>[22]</sup>。尽管全血血清配制的滴眼液在治疗眼表疾病方面有诸多的益处, 但由于全血源性产品的运输风险高, 这些治疗方法并不方便。近年一项临床案例中, 使用母体血清滴眼液治疗小儿 PED, 也表现出良好的治疗效果<sup>[23]</sup>。

**4.2.3 角膜缘干细胞移植** 在某些损害角膜缘干细胞的疾病中, 如史蒂文斯-约翰逊综合征、化学性或热源性烧伤角膜, 角膜缘干细胞移植可帮助角膜重新上皮化。严重的 PED 患者, 如大面积角膜损伤患者, 如果存在较高的穿孔风险, 可以采用穿透性角膜移植或板层角膜移植, 移植方法可参考波士顿角膜移植术(the Boston keratoprosthesis, KPro)<sup>[24]</sup>。

## 4.3 新的治疗方法

**4.3.1 局部外用胸腺素  $\beta 4$**  有研究表明, 胸腺素  $\beta 4$ (thymosin beta 4, TB4) 具有促进上皮细胞增殖和抗炎的作用, 其机制可能是 TB4 涉及干扰炎症的转录因子的合成过程<sup>[25]</sup>。在治疗神经营养性 PED 过程中, 局部外用 TB4 治疗角膜溃疡和角膜上皮神经营养缺陷有很好的疗效<sup>[26]</sup>。

**4.3.2 局部外用细胞生长因子** EGF 作为细胞生长因子, 不仅是上皮细胞和间质细胞的趋化因子, 也可刺激角膜上皮细胞及间质成纤维细胞的增殖, 促进纤维连接蛋白的合成, 加快受损角膜上皮的愈合。EGF 在创面愈合中的作用还涉及磷脂酶 D(phospholipase D, PLD) 的激活和 PAX6 表达的下调<sup>[27]</sup>。EGF 通过与转化生长因子受体 2(transforming growth factor- $\beta$  receptor II, TGF- $\beta$ R II) 相互作用, 以激活相应通路促进角膜上皮的愈合<sup>[28-29]</sup>。此外, 也有研究发现, HGF 在角膜损伤修复中发挥重要作用, 其也可作为一种改善 PED 患者预后的治疗工具<sup>[30]</sup>。

**4.3.3 局部外用胰岛素样生长因子-1 治疗** 局部外用 IGF-1 可诱导角膜上皮细胞迁移、角膜缘干细胞分化, 并促进角膜神经再生<sup>[31]</sup>, 可用于治疗神经营养性角膜病患者。对于难治性神经营养性角膜溃疡和角膜缺损, 临床中也局部使用胰岛素滴剂治疗, 并有明显疗效<sup>[32]</sup>。此外, 局部外用胰岛素也有助于治疗糖尿病性角膜病变, 其治疗方案是每天 4 次, 每次使用 0.5U 的胰岛素<sup>[33]</sup>。

## 4.3.4 使用硅水凝胶软性角膜接触镜或巩膜隐形眼镜治疗

角膜接触镜在配戴过程中需要直接接触眼表组织, 对于 PED 患者, 为使角膜上皮愈合, 该部分细胞耗氧量大, 因此, 对于角膜接触镜的氧通透性有较高的要求。相较于普通水凝胶角膜接触镜, 硅水凝胶软性角膜接触镜不依赖于镜片本身所含水分, 具有独特透氧通道, 防止出现角膜愈合过程缺氧状态。相关的临床案例分析证明硅水凝胶软性角膜接触镜可用于治疗 PED<sup>[34]</sup>。而巩膜隐形眼镜能为角膜上皮提供机械力保护, 并能够维持角膜上皮的水合作用和氧渗透, 从而促进 PED 的愈合, 近年也有眼科医生采取该治疗方案治愈 PED 的报道<sup>[35]</sup>。

## 5 总结与展望

角膜是眼部光学系统的重要组成部分, PED 可能导致患者发生继发性感染、基质瘢痕、角膜穿孔、溃疡, 甚至是完全失明。本文综述了 PED 的流行病学、病因学、诊断与临床表现以及治疗。PED 虽然发病率不高, 但在诊断治疗过程中其导致的各种并发症需引起临床医生的重视。虽然目前有多种标准治疗方法, 而且也出现了越来越多的新方法, 但是整体上治疗 PED 仍然具有挑战性。PED 的治疗需要有一定的时效性, 确诊后应立即采取治疗措施。而且, 在治疗过程中, 首先需要了解发病原因, 如 LSCD、创伤感染、上皮细胞黏附缺陷等, 其次采取对应的方法究其根源治疗。常用的治疗方法有 BCL、AMT 等标准治疗方法。近年来, 通过各种生长因子和抗炎药的使用, 以及新的外科技术可以为角膜提供神经支配, 再配合针对角膜再生上皮化过程的药物治疗, 促使 PED 的治疗难度正逐步降低。但是, 彻底治愈 PED 的成功率仍然不高。综上各种治疗方法, 目前仍着眼于药物治疗、内科治疗、外科手术治疗, 未来能否在基因和遗传水平上明确 PED 的病因并进行基因治疗具有一定的前瞻性。此外, 3D 打印技术在将来能否应用于角膜移植, 从而减少免疫排斥反应, 进一步应用于各种角膜疾病的治疗, 也值得探索。

### 参考文献

- 1 Eghrari AO, Riazuddin SA, Gottsch JD. Overview of the Cornea: Structure, Function, and Development. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2015; 134:7-23
- 2 Wilson SE, Medeiros CS, Santhiago MR. Pathophysiology of corneal scarring in persistent epithelial defects after PRK and other corneal injuries. *J Refract Surg* 2018; 34(1): 59-64
- 3 Wirosko B, Rafii MJ, Sullivan DA, et al. Novel therapy to treat corneal epithelial defects: a hypothesis with growth hormone. *Ocul Surf* 2015; 13(3): 204-212
- 4 Wan S, Cheng J, Dong Y, et al. Epithelial defects after penetrating keratoplasty in infectious keratitis: An analysis of characteristics and risk factors. *PLoS One* 2018; 13(11): e0208163
- 5 Chen HF, Yeung L, Yang KJ, et al. Persistent corneal epithelial defect after pars plana vitrectomy. *Retina* 2016; 36(1): 148-155
- 6 Fatima A, Iftikhar G, Sangwan VS, et al. Ocular surface changes in limbal stem cell deficiency caused by chemical injury: a histologic study of excised pannus from recipients of cultured corneal epithelium. *Eye (Lond)* 2008; 22(9): 1161-1167
- 7 Sacchetti M, Lambiase A. Neurotrophic factors and corneal nerve regeneration. *Neural Regen Res* 2017; 12(8): 1220-1224
- 8 Sejpal K, Bakhtiari P, Deng SX. Presentation, diagnosis and management of limbal stem cell deficiency. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2013; 20(1): 5-10
- 9 曹凤芝. 绷带镜治疗持续性角膜上皮缺损的临床观察. *国际眼科杂志* 2015; 15(6): 1072-1074
- 10 Petroustos G, Guimaraes R, Giraud J, et al. Antibiotics and corneal epithelial wound healing. *Arch Ophthalmol* 1983; 101(11): 1775-1778
- 11 Tuli SS, Schultz GS, Downer DM. Science and strategy for preventing and managing corneal ulceration. *Ocul Surf* 2007; 5(1): 23-39
- 12 Feizi S, Masoudi A, Hosseini SB, et al. Microbiological Evaluation of Bandage Soft Contact Lenses Used in Management of Persistent Corneal Epithelial Defects. *Cornea* 2019; 38(2): 146-150
- 13 Campanile TM, St Clair DA, Benaim M. The evaluation of eye patching in the treatment of traumatic corneal epithelial defects. *J Emerg Med* 1997; 15(6): 769-774
- 14 Vasquez-Perez A, Matarazzo F, Mandal N, et al. Acute Glaucoma Following Cyanoacrylate Glue Patch for Corneal Perforation. *J Glaucoma* 2018; 27(9): e148-e150

- 15 Dakhil TAB, Stone DU, Gritz DC. Adjunctive therapies for bacterial keratitis. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2017; 24(1): 11-17
- 16 Jirsova K, Jones GLA. Amniotic membrane in ophthalmology: properties, preparation, storage and indications for grafting - a review. *Cell Tissue Bank* 2017; 18(2): 193-204
- 17 王皎皎, 李科, 王海霞. 羊膜移植术联合佩戴绷带镜治疗持续性角膜上皮缺损的疗效. *武警医学* 2019; 30(6): 465-468
- 18 Manolova Y, Stoycheva Z, Yordanov Y, et al. Amniotic membrane transplantation - Analysis of structural characteristics in amniotic membrane transplant and corneal ulcers. *Scrip Sci Med* 2017; 49(1): 12-20
- 19 Rahman I, Said DG, Maharajan VS, et al. Amniotic membrane in ophthalmology: indications and limitations. *Eye(Lond)* 2009; 23(10): 1954-1961
- 20 Jeng BH, Dupps WJ Jr. Autologous serum 50% eyedrops in the treatment of persistent corneal epithelial defects. *Cornea* 2009; 28(10): 1104-1108
- 21 Choi JA, Chung SH. Combined application of autologous serum eye drops and silicone hydrogel lenses for the treatment of persistent epithelial defects. *Eye Contact Lens* 2011; 37(6): 370-373
- 22 Murri MS, Moshirfar M, Birdsong OC, et al. Amniotic membrane extract and eye drops: a review of literature and clinical application. *Clin Ophthalmol* 2018; 12: 1105-1112
- 23 Kalhorn AJ, Tawse KL, Shah AA, et al. Maternal serum eye drops in the management of pediatric persistent corneal epithelial defects: a case series. *Cornea* 2018; 37(7): 912-915
- 24 Sejpal K, Yu F, Aldave AJ. The Boston keratoprosthesis in the management of corneal limbal stemcell deficiency. *Cornea* 2011; 30(11): 1187-1194
- 25 Sosne G, Qiu P, Kurpakus-Wheater M, et al. Thymosin  $\beta$ 4 and corneal wound healing: visions of the future. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1194(1):190-198
- 26 Sosne G. Thymosin beta 4 and the eye: the journey from bench to bedside. *Expert Opin Biol Ther* 2018; 18(sup1): 99-104
- 27 Li T, Lu L. Epidermal growth factor - induced proliferation requiresdown-regulation of Pax6 in corneal epithelial cells. *J Biol Chem* 2005; 280(13): 12988-12995
- 28 Shu DY, Hutcheon AEK, Zieske JD, et al. Epidermal Growth Factor Stimulates Transforming Growth Factor - Beta Receptor Type II Expression In Corneal Epithelial Cells. *Sci Rep* 2019; 9(1): 8079
- 29 Chen SY, Xie C, Zhu H, et al. Effects of epidermal growth factor on transforming growth factor - beta1 - induced epithelial - mesenchymal transition and potential mechanism in human corneal epithelial cells. *Int J Ophthalmol* 2020; 13(1): 11-20
- 30 Miyagi H, Thomasy SM, Russell P, et al. The role of hepatocyte growth factor in corneal wound healing. *Exp Eye Res* 2018; 166: 49-55
- 31 Trosan P, Svobodova E, Chudickova M, et al. The key role of insulin-like growth factor I in limbal stem cell differentiation and the corneal wound - healing process. *Stem Cells Dev* 2012; 21(18): 3341-3350
- 32 Wang AL, Weinlander E, Metcalf BM, et al. Use of topical insulin to treat refractory neurotrophic corneal ulcers. *Cornea* 2017; 36(11): 1426-1428
- 33 Bastion M, Ling KP. Topical insulin for healing of diabetic epithelial defects?: A retrospective review of corneal debridement during vitreoretinal surgery in Malaysian patients. *Med J Malaysia* 2013; 68(3): 208-216
- 34 曹淑娟, 骆晓琴, 姜爱新. 硅水凝胶软性角膜接触镜治疗持续性角膜上皮缺损的疗效. *国际眼科杂志* 2018; 18(8): 1436-1439
- 35 Khan M, Manuel K, Vegas B, et al. Case series: Extended wear of rigid gas permeable scleral contact lenses for the treatment of persistent corneal epithelial defects. *Cont Lens Anterior Eye* 2019; 42(1): 117-122