

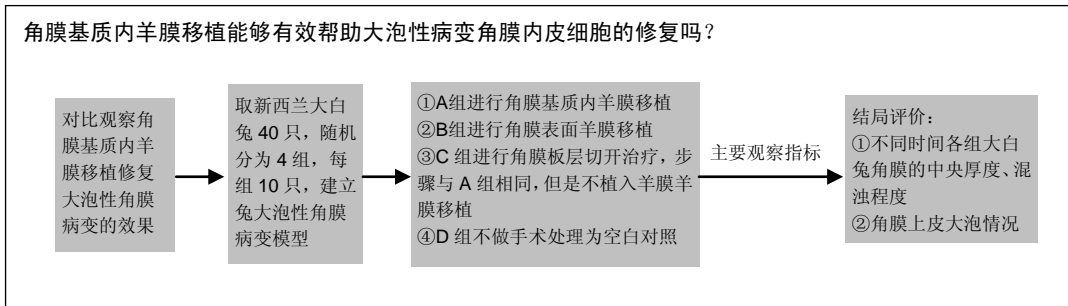
角膜基质内羊膜移植修复大泡性角膜病变

张 枫, 孟维哲(滨州市人民医院眼科, 山东省滨州市 256610)

引用本文: 张枫, 孟维哲. 角膜基质内羊膜移植修复大泡性角膜病变[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(11): 1532-1537.

DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.2016.11.002 ORCID: 0000-0003-2439-2785(张枫)

文章快速阅读:



张枫, 男, 1972 年生, 山东省滨州市人, 汉族, 1995 年潍坊医学院临床医学系毕业, 副主任医师, 主要从事擅长白内障超声乳化、角膜移植、玻璃体视网膜手术的研究。

中图分类号:R318

文献标识码: A

文章编号:2095-4344

(2016)11-01532-06

稿件接受: 2015-12-29

<http://www.crter.org>

文题释义:

羊膜移植: 羊膜是一种透明、有韧性、无神经、血管和淋巴管的组织, 其厚度为 0.02-0.05 mm, 是胚胎来源的组织, 抗原性甚微。新鲜羊膜因其带有完整的上皮层, 可立即重建眼表上皮, 防止胶原组织暴露, 阻止胶原的溶解。有活性的羊膜上皮还可分泌细胞因子, 如 β -转化生长因子、干扰素等成分, 可在眼表重建过程中发挥积极作用。但羊膜移植并不能改善已经失代偿的角膜内皮。利用羊膜重建瘢痕期睑球粘连的眼表, 能提供一个含基底膜和基质成分的胶原支架, 以使受体的结膜或角膜表面的上皮细胞扩展及移行于其上, 达到真正的结膜及角膜眼表的重建, 减少新生血管的形成, 阻止假性胬肉的长入, 甚至可延长角膜缘的存活, 是眼表重建的重要进展。

大泡性角膜病变: 是指角膜上皮或上皮下形成水疱的状态, 由角膜内皮细胞的异常或破坏引起。正常角膜内皮细胞数量约为 3 000 个/mm², 减少至 500-1 000 个/mm²时, 即可发生本病。白内障手术后、眼外伤、青光眼晚期、严重的色素膜炎、Fuch 角膜营养不良、角膜移植失败等均可能引起角膜内皮细胞破坏和减少, 导致大泡性角膜病变。临床表现为角膜上皮水疱形成, 出现疼痛、畏光、流泪等严重刺激症状。

摘要

背景: 大泡性角膜病变发生率逐年升高, 但是角膜移植材料来源少, 手术费用较高, 且有些患者症状严重, 恢复机会较小, 角膜移植成功率较小。角膜基质内羊膜来源广, 费用低, 能够有效缓解患者的症状, 提高其生活质量。

目的: 对比观察角膜基质内羊膜移植治疗大泡性角膜病变的效果。

方法: 选择 40 只健康成年新西兰大白兔, 雌雄各一半, 40 只大白兔随机分为 4 组, 各 10 只。A, B, C 组兔建立大泡性角膜病变模型。建模后 2 周 A 组进行角膜基质内羊膜移植; B 组进行角膜表面羊膜移植; C 组进行角膜板层切开治疗, 步骤与 A 组相同, 但是不植入羊膜; D 组不做手术处理为空白对照。采用固定裂隙灯显微镜的裂隙宽度和光线投射角度, 观察各组不同时间大白兔角膜的中央厚度、角膜中央混浊程度及角膜上皮大泡情况。

结果与结论: ①移植后 1 d、2 周时: 4 组大白兔角膜中央厚度比较差异有显著性意义($P < 0.05$); ②移植 4, 8, 12 周时, 角膜基质内羊膜移植组与角膜表面羊膜移植比较差异无显著性意义($P > 0.05$), 角膜板层切开治疗组与空白对照比较差异无显著性意义($P > 0.05$), 但与前 2 组比较差异有统计学意义($P < 0.05$); ③移植后 4, 8 周时: 角膜基质内羊膜移植组角膜混浊程度明显优于其他 3 组($P < 0.05$)。角膜板层切开治疗组切口处形成明显瘢痕, 移植后角膜基质内羊膜移植组大泡改善明显高于其他 3 组($P < 0.05$), 角膜表面羊膜移植大白兔移植后 2 周复发, 角膜板层切开治疗组、空白对照移植后 12 周仍然水肿, 存在大泡。④结果显示, 角膜基质内羊膜移植能够有效帮助大泡性病变大白兔修复角膜内皮细胞, 缓解水肿症状, 其具体作用机制还需进一步研究。

Zhang Feng, Associate
chief physician,
Department of
Ophthalmology, Binzhou
People's Hospital, Binzhou
256610, Shandong
Province, China

关键词:
组织构建; 组织工程; 角膜基质; 羊膜移植; 大泡性角膜病变
主题词:
角膜基质; 羊膜; 上皮细胞; 角膜

Amniotic membrane implantation into the corneal stroma for the treatment of bullous keratopathy

Zhang Feng, Meng Wei-zhe (Department of Ophthalmology, Binzhou People's Hospital, Binzhou 256610, Shandong Province, China)

Abstract

BACKGROUND: Bullous keratopathy has an increasing annual incidence, but its treatment is restricted by few sources of materials for corneal transplantation and high cost of operation. Additionally, some patients who present with serious symptoms have little chance of recovery and low success in corneal transplantation. Amniotic membrane from the corneal stroma has a rich source with low cost, which can effectively relieve the symptoms and improve the quality of life in patients.

OBJECTIVE: To observe the therapeutic efficacy of amniotic membrane implantation into the corneal stroma in the treatment of bullous keratopathy.

METHODS: Forty healthy adult New Zealand rabbits (half male and female) were randomly divided into four groups (A, B, C, D groups), with 10 rats in each group. Rabbit models of bullous keratopathy were made in the groups A, B, C. At 2 weeks after modeling, amniotic membrane implantation into the corneal stroma and corneal surface was performed in groups A and B, respectively, and in group C, corneal lamellar dissection was done but with no amniotic membrane transplantation. In group D, there was no surgical treatment (blank control). A slit lamp microscope with constant crack width and angle of light projection was used to observe the central corneal thickness, and corneal opacification degree, corneal epithelial bulla of rabbits were observed at different time in each group. Under microscope, the rabbit corneal endothelial cells and healing were observed at different time.

RESULTS AND CONCLUSION: At 1 day and 2 weeks after transplantation, the central corneal thickness of rabbits had significant differences in the four groups ($P < 0.05$). At 4, 8, 12 weeks after transplantation, the central corneal thickness of rabbits showed no difference between groups A and B as well as between groups C and D (both $P > 0.05$), but there was a significant difference between groups A, B and group C ($P < 0.05$). At 4 and 8 weeks after transplantation, the degree of corneal opacity was significantly better in group A than the other three groups ($P < 0.05$). There were obvious scars forming at the incision of rabbits in the group C. Compared with the other three groups, the bulla was improved better in the group A ($P < 0.05$). At 2 weeks after transplantation, bullous keratopathy relapsed in the group B, and symptoms of edema with bulla were still seen in groups C and D at 12 weeks after transplantation. These findings indicate that amniotic membrane implantation into the corneal stroma can effectively repair rabbit corneal endothelial cells and alleviate the symptoms of edema, but its specific mechanism need to be further studies.

Subject headings: Corneal Stroma; Amnion; Epithelial Cells; Cornea

Cite this article: Zhang F, Meng WZ. Amniotic membrane implantation into the corneal stroma for the treatment of bullous keratopathy. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2016;20(11):1532-1537.

0 引言 Introduction

大泡性角膜病变是由于角膜内皮无法维持泵功能, 角膜基质进房水, 导致角膜上皮水肿, 最终致使角膜上皮和上皮下形成水泡^[1]。随着临床人工晶体植入术和白内障手术的广泛应用, 大泡性角膜病变的发生率逐年上升^[2]。临床多采用穿透性角膜移植或者膜内上皮细胞移植等方法治疗大泡性角膜病变。事实证明, 这些方法确实能够有效治疗大泡性角膜病变^[3-4], 但是手术费用高, 角膜材料来源少, 大量患者不能及时治疗, 最终导致病

情恶化。临床许多患者因为本身病情较严重, 恢复视力可能性较小, 且经济状况较差, 会选择一些以恢复正常眼表、消除症状为目的的治疗方法^[5]。

保守治疗是目前最常用的, 包括佩戴角膜接触镜和药物治疗等。但是研究显示, 保守治疗虽然可以暂时缓解大泡性角膜病变患者的症状, 但是长期的保守治疗会引发较多的并发症, 对患者的日常生活和工作造成较大的困扰^[6-7]。

羊膜(amniotic membrane, AM)是胎盘的最内层,

光滑、无血管、无神经、无淋巴,具有一定的弹性,是上世纪初用于外科皮肤移植手术的重要材料^[8]。kim和tseng在1995年把保存的羊膜运用于兔角膜重建术中并取得成功后,人们开始对羊膜有了一个全新的、的认识,在临床的应用也越来越广泛、成熟^[9]。

临床研究证明,羊膜可以能够有助于上皮细胞的修复,对新生血管的生长、炎性反应具有一定的抑制作用^[10-11]。但是羊膜移植应用于大泡性角膜病变中时,羊膜容易被吸收导致病情复发。经过临床不断研究发现,角膜基质中的羊膜能够长期保存,且其免疫原性较低,更适合应用于治疗大泡性角膜病变^[12-13],但是关于羊膜制取区域对移植治疗大泡性角膜病变的确切效果,临床研究存在差异。

此次实验主要探讨角膜基质内羊膜移植治疗大泡性角膜病变的效果。

1 材料和方法 Materials and methods

1.1 设计 单一变量,分析对比。

1.2 时间及地点 实验于2013年1月至2015年6月在滨州医学院动物实验中心完成。

1.3 材料

1.3.1 实验动物 选择40只健康成年新西兰大白兔,雌雄各一半,体质量3.0-3.5 kg。由中国药品生物制品检定所动物繁殖中心提供。

1.3.2 仪器 裂隙灯显微镜、眼科手术显微镜均为日本TOPCON公司产品。

1.4 方法

1.4.1 角膜基质内羊膜制备与保存 所有羊膜均取自健康剖宫产产妇,试验方案已经产妇及家属知情同意。产妇剖宫产前经血清学检验无乙肝病毒、丙肝病毒、人类免疫缺陷型病毒以及梅毒等。产妇剖宫产后立即取胎盘并用无菌生理盐水清洗,在羊膜与绒毛膜之间潜在的腔隙钝性分离出羊膜,浸泡于庆大霉素生理盐水中,1 h后再放入已经消过毒的甘油中,脱水24 h,将羊膜上表面平铺在纤维过滤纸上,将滤纸剪成4 cm×5 cm的团块,放在消过毒的甘油中,保存在4 °C温度下20-40 d。使用前需要先用生理盐水洗去甘油,在庆大霉素和两性霉素B的平衡溶液中复水30 min。

1.4.2 兔大泡性角膜病变模型建模方法 40只大白兔随机分为4组:A, B, C, D组,每组10只。A, B, C组兔采用3%戊巴比妥钠(1 mL/kg)行兔耳缘静脉麻醉,用2%利多卡因2 mL做球周麻醉,用开睑器开睑。显微

镜下于兔眼角巩缘处做一约1.5 mm之隧道切口。将5号针头尖端弯成90°角,距离其10 mm处向针头尖端方向再弯一个钝角,针头装有眼用平衡液的5 mL注射器,由隧道伸入前房,边注水维持前房,边钩取、破坏角膜内皮层。显微镜下可见内皮层脱落,脱落范围占角膜内皮面的70%-80%。行前房冲洗,以冲出部分内皮碎片,然后边注水边退针。如前房维持不好,则于角巩缘缝合一针后用平衡液恢复前房。术后点用0.5%的氯霉素眼药水,4次/d,以预防感染。建模后2周进行羊膜移植。D组为正常兔子不做手术处理做空白对照。

1.4.3 动物分组和处理 A组进行角膜基质内羊膜移植:以3-7点钟位为蒂,10 mm直径,深度为角膜3/4基质层的角膜瓣,将10 mm羊膜上皮面平铺在基底膜水平切除角膜中央直径10 mm浅层组织,10 mm的羊膜上皮向上平铺于植床,间断缝合。B组进行角膜表面羊膜移植:沿基底膜水平切除角膜中央直径10 mm浅层组织,将羊膜上皮面向上平铺在植床,间断缝合。C组进行角膜板层切开治疗,步骤与A组相同,但是不植入羊膜。于移植后1 d, 2周, 4周, 8周, 12周进行相关指标检测。

1.4.4 评估标准 ①角膜中央混浊程度:(++)完全混浊,不能看大虹膜;(+)轻度混浊,可以看到虹膜的纹理。②角膜上皮大泡:(++)较多水泡,且出现水泡融合现象;(+)较少水泡,(-)无水泡。

1.5 主要观察指标 ①各组不同时间兔子角膜的中央厚度。②各组不同时间兔子的角膜中央混浊程度。③各组兔子的角膜上皮大泡情况。

1.6 统计学分析 采用SPSS 19.0对数据进行统计学分析,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用t检验, $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果 Results

2.1 实验动物数量分析 实验选用大白兔40只,分为4组,实验过程无脱失,全部进入结果分析。

2.2 模型建立结果 苯扎溴铵溶液灌注后,角膜出现混浊水肿,第4天出现角膜大泡,第2周角膜大泡明显增多,出现明显混浊,虹膜纹理不可见,第4周角膜水肿到达高峰期,第12周角膜仍然水肿,大泡较多。

2.3 各组大白兔不同时间角膜中央厚度比较 移植前,4组白兔角膜中央厚度比较差异无显著性意义($P > 0.05$),移植后1 d、2周时,4组兔子角膜中央厚度比较差异有显著性意义($P < 0.05$),移植4, 8, 12周时,A

表1 各组大白兔不同时间角膜厚度比较

 $(\bar{x} \pm s, n=10, \text{mm})$

Table 1 Comparison of corneal thickness among different groups at different time

组别	移植前	移植后 1 d	移植后 2 周	移植后 4 周	移植后 8 周	移植后 12 周
A 组	4.37±0.42	2.63±0.33	4.80±0.29	3.89±0.33	3.74±0.30	3.02±0.28
B 组	4.36±0.43	3.42±0.40	5.39±0.44	4.40±0.32	3.52±0.32	2.91±0.29
C 组	4.30±0.39	4.15±0.66	5.83±0.80	5.02±0.44	4.42±0.29	3.93±0.46
D 组	4.30±0.27	4.39±0.55	5.32±0.36	5.06±0.64	4.51±0.30	4.02±0.45
F	0.293	12.340	2.351	21.049	8.493	2.273
P	0.102	0.000	0.025	0.000	0.004	0.030

表注: A 组进行角膜基质内羊膜移植; B 组进行角膜表面羊膜移植; C 组进行角膜板层切开治疗; D 组为正常兔。

表2 各组大白兔不同时间角膜中央混浊情况比较

(n)

Table 2 Comparison of corneal opacification degree at the corneal center among different groups at different time

组别	移植 1 d		移植 2 周		移植 4 周		移植 8 周		移植 12 周	
	(+)	(++)	(+)	(++)	(+)	(++)	(+)	(++)	(+)	(++)
A 组	10	0	2	6	6	0	4	0	1	1
B 组	10	0	2	6	1	5	0	4	0	2
C 组	10	0	2	6	0	6	1	3	0	2
D 组	3	7	1	7	2	4	2	2	0	2
χ^2	0.942		0.893		7.493		9.033		2.146	
P	0.291		0.355		0.006		0.003		0.093	

表注: A 组进行角膜基质内羊膜移植; B 组进行角膜表面羊膜移植; C 组进行角膜板层切开治疗; D 组为正常兔。

表3 各组大白兔角膜上皮大泡情况比较

(n)

Table 3 Comparison of corneal epithelial bulla among different groups at different time

组别	移植 1d		移植 2 周		移植 4 周		移植 8 周		移植 12 周	
	(+)	(++)	(+)	(++)	(+)	(++)	(+)	(++)	(+)	(++)
A 组	7	3	6	1	3	0	2	0	1	0
B 组	5	5	5	2	4	1	4	0	1	0
C 组	4	6	4	5	4	3	4	2	1	1
D 组	1	9	2	7	1	7	1	1	1	1
χ^2	11.223		15.403		21.393		6.783		22.303	
P	0.002		0.000		0.000		0.008		0.000	

表注: A 组进行角膜基质内羊膜移植; B 组进行角膜表面羊膜移植; C 组进行角膜板层切开治疗; D 组为正常兔。

组与B组比较差异无显著性意义($P > 0.05$), C组与D组比较差异无显著性意义($P > 0.05$), 但与A组、B组比较差异有显著性意义($P < 0.05$), 见表1。

2.4 各组大白兔不同时间角膜中央混浊情况 移植后 1 d、2周、12周, A、B、C组角膜混浊程度比较差异无显著性意义($P > 0.05$), 4周、8周时, A组角膜混浊程度明显优于其他3组, 差异有显著性意义($P < 0.05$), B组、C组比较差异无显著性意义($P > 0.05$), C组切口处形成明显瘢痕。见表2。

2.5 各组大白兔角膜上皮大泡情况比较 移植后, A组大泡改善明显高于其他3组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), B组大白兔移植后2周复发, C、D组移植后12周仍然水肿, 存在大泡。见表3。

3 讨论 Discussion

大泡性角膜病变是角膜上皮或下皮形成水泡的状态, 白内障手术、Fuch 角膜营养不良、角膜移植失败、眼外伤^[14]。青光眼晚期等均有可能引起角膜内皮细胞减

少、破坏, 最终导致大泡性角膜病变的发生。大泡性角膜病变患者常常出现疼痛、流泪、畏光等症状, 严重影响患者的正常生活^[15]。临床上角膜移植能够有效治疗大泡性角膜病变, 但是角膜来源少, 费用高, 使得角膜移植的临床应用不能广泛普及^[16]。

羊膜是胎盘的最内层, 与人眼结膜结构相似, 羊膜可以组织白细胞浸润, 移植多种蛋白酶, 羊膜还含有丰富的裂解体、溶解酶、补体等, 可以有效移植炎症反应和实质溶解的发生。近年来, 随着羊膜在眼科领域的开展, 羊膜在治疗大泡性角膜病变中取得了较为满意的临床疗效。对于大泡性病变较为严重的患者, 视力功能较差, 不适合进行角膜移植的大泡性病变患者, 目前临床认为羊膜移植是较为简单、有效、安全的手术方法^[17-18]。

此次研究采用苯扎溴铵溶液灌注的方法来破坏大白兔的角膜内皮细胞, 该破坏方法能够使大白兔的角膜内皮细胞长期处于破损状态。有关研究指出, 采用苯扎溴铵溶液灌注大白兔角膜内皮细胞半年内发现其角膜内皮细胞仍处于缺损状态^[19]。实验中, 苯扎溴铵溶液灌注后, 角膜出现混浊水肿, 第 4 天出现角膜大泡, 第 2 周角膜大泡明显增多, 出现明显混浊, 虹膜纹理不可见, 第 4 周角膜水肿到达高峰期, 第 8 周角膜仍然水肿, 大泡较多, 在这 8 周里面, D 组大白兔作为空白对照, 大白兔的角膜内皮细胞一直处于缺损状态。这保证了实验的准确性, 减小其他因素对实验结果的影响。

实验结果显示, 角膜基质内羊膜移植组能够有效降低角膜厚度, 这说明角膜基质内羊膜可以明显减轻大泡性病变患者的角膜水肿, 促进大泡的吸收^[20]。也证实角膜基质内羊膜可以起到明显的屏障作用, 减少房水渗入角膜, 有利于阻止大泡的形成、减轻角膜水肿, 而且角膜内基质内羊膜的保存时间较长, 有利于发挥其屏障作用^[21]。角膜基质内羊膜移植能够最大程度地降低角膜瘢痕的生成^[22]。实验结果显示角膜基质内羊膜移植患者的角膜混浊程度得到明显改善, 说明角膜基质内羊膜能够有效移植角膜瘢痕的发生, 该结果与相关研究一致。主要是因为, 角膜基质内羊膜外观透明, 无血管、抗原性低, 患者移植后机体不会发生排斥反应, 而且有助于上皮细胞的黏附、迁徙和分化作用, 患者移植后感染不会发生感染, 能够有效抑制角膜瘢痕的发生^[23-24]。实验中移植 8 周后, A 组进行角膜基质内羊膜移植的大白兔角膜基质内的羊膜没有明显的吸收和细胞浸润现象, 但是

B 组进行角膜表面羊膜移植的大白兔角膜表面羊膜在第 4 周时已经被大量吸收, 这也显示了, 角膜基质内羊膜的生物相容性较角膜表面羊膜好, 且保存时间较角膜表面羊膜长。本次研究结果显示, A 组大白兔的角膜水肿缓解情况明显较其他 3 组好, 这也说明角膜基质内羊膜植入具有较好的屏蔽作用, 能够有效缓解大泡性角膜病变症状^[25]。

综上所述, 角膜基质内羊膜移植能够有效帮助大泡性病变兔修复角膜内皮细胞, 缓解水肿症状, 但是关于其具体作用机制还需进一步研究。

作者贡献: 设计、实施、评估均由本作者操作, 受过专业培训。

利益冲突: 所有作者共同认可文章无相关利益冲突。

伦理问题: 实验方案已经产妇及家属知情同意。

文章查重: 文章出版前已经过 CNKI 反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。

文章外审: 本刊实行双盲外审制度, 文章经国内小同行外审专家审核, 符合本刊发稿宗旨。

作者声明: 文章第一作者对研究和撰写的论文中出现的不端行为承担责任。论文中涉及的原始图片、数据(包括计算机数据库)记录及样本已按照有关规定保存、分享和销毁, 可接受核查。

文章版权: 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

4 参考文献 References

- [1] 肖中男, 胡竹林. 大泡性角膜病变的临床治疗及研究进展[J]. 国际眼科杂志, 2012, 12(7): 1277-1280.
- [2] 王超庆, 李燕飞, 程秀春, 等. 角膜基质针刺联合羊膜移植术治疗大泡性角膜病变[J]. 国际眼科杂志, 2014, 14(6): 1127-1129.
- [3] Paris Fdos S, Goncalves ED, Campos MS, et al. Amniotic membrane transplantation versus anterior stromal puncture in bullous keratopathy: a comparative study. Br J Ophthalmol 2013;97(8): 980-984.
- [4] 张瑞帆, 刘治容. 角膜上皮羊膜移植术联合绷带式角膜接触镜治疗大泡性角膜病变疗效分析[J]. 实用医院临床研究, 2014, 11(4): 116-117.
- [5] 李颖, 杨磊, 宋艳萍, 等. 角膜基质细胞诱导分化的脂肪间充质干细胞羊膜片移植治疗兔角膜碱烧伤的疗效及其机制[J]. 中华实验眼科杂志, 2015, 33(6): 500-506.
- [6] 刘海, 李妍, 杨忠昆, 等. 角膜基质内羊膜移植治疗兔大泡性角膜病变的实验研究[J]. 眼科进展, 2015, 35(8): 728-730.

- [7] Kasparov AA, Kasparova EA, Fadeeva LL, et al. Personalized cell therapy for early postoperative bullous keratopathy (experimental proof and clinical results). *Vestn Oftalmol.* 2013;129(5): 52-58.
- [8] Guell JL, Morral M, Gris O, et al. Treatment of symptomatic bullous keratopathy with poor visual prognosis using a modified Gundersen conjunctival flap and amniotic membrane. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2012;43(6):508- 512.
- [9] Lin HF, Lai YC, Tat CF, et al. Effects of cultured human adipose. derived stem cells transplantation on rabbit cornea regeneration after alkaline chemical burn. *Kaohsiung J Med Sci.* 2013;29(1): 14-18.
- [10] 陈琳,牟莉,李明新.角膜基质层烧烙联合羊膜移植治疗大泡性角膜病变[J].*临床眼科杂志*, 2009,17(6): 540-541.
- [11] Lai JY,Lue SJ,Cheng HY,et al.Effect of matrix nanostructure on the functionality of carbodiimide cross-linked amniotic membranes as limbal epithelial cell scaffolds.*J Biomed Nanotechnol.*2013;9(12): 2048-2062.
- [12] 沈志兵,陈梅,马洪珍,等.角膜基质层间羊膜移植治疗大泡性角膜病变[J].*中华眼科外伤眼病杂志*, 2015, 37(1): 38-40.
- [13] 张月琴,栗占荣,余晓菲,等.角膜层间灼烙联合羊膜嵌入移植术治疗大泡性角膜病变[J]. *中国实用眼科杂志*, 2013, 31(10): 1301-1302.
- [14] 沈志兵,王珏,李卓.碘酊涂擦病灶清除联合羊膜移植治疗真菌性角膜溃疡[J]. *眼外伤职业眼病杂志*, 2010, 32(4): 292-294.
- [15] Chawla B,Sharma N,Tandon R,et al.Comparative evaluation of phototherapeutic keratectomy and amniotic membrane transplantation for management of symptomatic chronic bullous keratopathy. *Cornea.* 2010;29(9): 976-979.
- [16] 杨洁,张金莎,樱峰. HLA匹配角膜缘干细胞联合羊膜移植修复翼状胬肉[J].*中国组织工程研究*, 2015, 19(6): 934-939.
- [17] 刘明娜,史伟云,金绘祥,等. 324 例大泡角膜病变病因分析[J].*临床眼科杂志*.2007,15(3): 209- 211.
- [18] 张静.新鲜羊膜移植治疗大泡性角膜病变的临床分析[J].*国际眼科杂* 2010, 10(6):1196- 1197.
- [19] 李新宇,白赫南. 角膜层间烧烙术治疗大泡性角膜病变[J].*内蒙古医学杂志*,2009, 41(8): 928- 929.
- [20] 焦军杰,万千,万新顺,等.角膜前基质微穿刺术联合羊膜移植术治疗大泡性角膜病变疗效观察[J].*中国现代医生*, 2012, 50(12):145-146.
- [21] 裴森,姬亚洲,吴爱红,等.角膜层间晶状体前囊植入联合羊膜移植治疗大泡性角膜病变[J]. *中华眼科外伤职业眼病杂志*, 2014, 36(5): 375-376.
- [22] 钟毓,廖达思.睫状体分离联合自体板层角膜转位联合羊膜移植治疗高眼压大泡性角膜炎[J]. *医学信息*, 2012, 25(1): 158-159.
- [23] 陈西,晏晓明,吴海荣,等.羊膜移植治疗大鼠角膜碱烧伤后羊膜转归的研究[J].*中华眼科杂志*, 2012, 48(1): 27-32.
- [24] 谢敏,赵敏,羊薇,等.羊膜移植对外伤复发性角膜上皮糜烂疗效[J].*中国实用眼科杂志*, 2014, 32(11): 1357-1359.
- [25] 王涛,戚朝秀,李奇根,等.角膜上皮擦伤致复发性角膜上皮糜烂临床分析[J].*眼科新进展*, 2011, 31(10): 945-947.