

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.01.042

角膜内皮细胞的检测、受损因素及治疗新进展*

姜 雪 李昕悦 孙婉彤 孙乃玉 张 红[△]

(哈尔滨医科大学附属第一医院 眼科 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要:角膜内皮细胞(corneal endothelial cells, CECs)通过其屏障作用及离子泵功能维持角膜透明,但年龄、疾病及创伤等因素会使其功能有所降低,导致角膜失代偿、角膜水肿、大泡性角膜病变,甚至视力的丧失。因此,CECs 可谓是角膜的"生命"。近年来,CECs 的检测方法逐渐新增,并且不同检测指标具有不同意义;导致 CECs 受损的因素也有所增加,同时 CECs 损伤后的治疗也逐渐成为近年来的研究热点。早期发现 CECs 受损、明确病因并进行干预或治疗会减少 CECs 的损伤,对指导临床工作有重要的意义。本文主要对 CECs 检测方法、指标、损伤因素及其治疗的最新进展进行了综述。

关键词:角膜内皮细胞;检测方法;损伤因素;治疗

中图分类号:R772.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2018)01-195-06

Recent Progress of the Test Methods, Injury Factors and Therapeutic Strategies for Corneal Endothelial Cells*

JIANG Xue, LI Xin-yue, SUN Wan-tong, SUN Nai-yu, ZHANG Hong[△]

(Department of Ophthalmology, the first affiliated hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT: Corneal endothelial cells (CECs) help to maintain corneal transparency via their barrier and ionic "pump" functions. However, this function could be compromised with age and variety of diseases and trauma, leading to corneal decompensation, corneal edema, bullous keratopathy and even loss of visual acuity. Therefore, CECs are regarded as the "life" of the cornea. In recent decades, the number of CECs test methods is increasing, and different CECs test indexes have different meanings; CECs injury factors are also increasing. Meanwhile, the treatment of CECs injury has become a hot research topic gradually in recent years. Thus, the early detection of CECs impairment and etiology with early intervention or treatment can reduce the damage of CECs, which has an important significance to guide clinical work. This review elucidates the latest developments in the test methods, damage factors and therapeutic strategies for CECs.

Key words: Corneal endothelial cells; Test methods; Injury factors; Treatment

Chinese Library Classification(CLC): R772.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)01-195-06

前言

角膜内皮细胞(corneal endothelial cell, CECs)是由神经嵴发育而来的规则镶嵌的单层六角形立方上皮细胞,位于角膜的最内面。角膜内皮细胞密度(endothelial cell density, ECD)随年龄的增加而降低。人出生时 ECD 平均为 5000-6000 mm²,到成人阶段下降至 2500-3000 mm²,每年平均 CECs 丢失率约为 0.6%。成人 CECs 停滞在细胞周期 G1 期,不能进行有丝分裂^[1],损伤后由周围正常细胞扩大迁移修复;当各种因素导致 ECD 下降至 400-700 mm²,角膜会出现水肿,甚至发展至大泡性角膜病变。以往治疗角膜内皮疾病的主要治疗手段为穿透性角膜移植(penetrating keratoplasty, PKP),近年来内皮移植(endothelial

keratoplasty, EK) 以其明显的优势逐渐取代 PKP 而成为治疗角膜内皮疾病的新趋势。此外,细胞疗法是目前许多专家学者致力于深入研究的热点。本文将对 CECs 检测、受损因素及其治疗最新进展进行综述。

1 CECs 检测方法简介及指标意义

目前,角膜内皮细胞的检测主要应用非接触角膜内皮镜和共聚焦显微镜(confocal microscopy, CM)进行。非接触角膜内皮镜能定性和定量地对 CECs 进行检测,具体检测指标包括 ECD、CCT、AVE、HG%以及 CV 等。CCT(central corneal thickness)表示中央角膜厚度,可作为评价 CECs 功能的指标。CCT 测量方法除角膜内皮镜测量以外,还包括利用光学原理的 Orb-

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(8167071346)

作者简介:姜雪(1990-),硕士,主要研究方向:角膜病,电话:13936009986, E-mail: 1150676402@qq.com

[△] 通讯作者:张红, E-mail: 13804505456@163.com

(收稿日期:2017-02-28 接受日期:2017-03-23)

scan II 眼前节分析仪、Pentacam 三维眼前节分析、眼前节 OCT、CM 以及利用超声原理的 A 超测量法、超声生物显微镜等方法^[23]。CV(coefficient of variation)表示细胞面积的变异系数,是对角膜内皮功能早期的改变较为敏感的检测指标;AVE(average size)表示平均细胞面积,ECD 和 AVE 可以作为观察 CECs 功能及储备能力的指标;而 HG%(percentage of hexagonal cells)表示六角形细胞比率,是观察内皮有无损伤和不稳定的敏感指标^[4]。此外,CM 也可以观察活体内 CECs,能提供实时、非侵入性、高分辨率和对比率图像,能同时反映正常及病变区域图像及 3D 图像^[5,6]。

2 CECs 的损伤因素

2.1 全身性因素

2.1.1 糖尿病(Diabetes mellitus, DM) DM 的实质是细胞水平上慢性代谢性的改变,高血糖影响角膜正常葡萄糖代谢以及离子泵系统,使乳酸浓度增高,角膜基质代谢性酸中毒,从而导致 CECs 形态及功能的改变,具体表现为 ECD、HG%下降,CCT、CV、角膜上皮渗透性增加^[7,8],临床上表现为 CECs 储备代偿能力下降,抵抗眼部疾病、外伤、手术损伤能力下降^[7]。ECD、CCT 的改变与 DM 患病时间有关^[8]。

2.1.2 高血压 王琳等^[9]认为高血压患者 CECs 的 CV 增加, HG%下降,且高血压分级不同,CV、HG%改变程度不同。机制可能为:① 高血压早期导致微循环障碍,影响角膜营养的供应及离子泵功能,导致 CECs 形态改变;② 房水中内皮素分泌增多,可影响房水循环从而影响角膜营养的供应;③ 谷胱甘肽过氧化物酶作用减弱,导致脂质过氧化作用过强而使 CECs 易受损。

2.1.3 代谢综合征(Metabolic syndrome, MS) MS 征是以中心性肥胖、血脂紊乱、高血压、糖尿病、糖耐量异常或胰岛素抵抗为主要表现的一组症候群,对 CECs 有一定程度上的影响,但目前其损伤机制尚不明确,李进容等人发现 MS 患者 CECs 的 CV 及 HG%增加^[10]。

2.1.4 慢性肾衰 慢性肾衰也可导致 CECs 改变,尤其透析患者和血尿素高的患者,可能由于导致房水尿素增多,影响 CECs,使 ECD 下降,CCT 增加^[11]。

2.2 角膜原发性疾病

2.2.1 Fuchs 角膜内皮营养不良 (Fuchs endothelial corneal dystrophy, FECD) FECD 是一种迟发性、进展性眼部遗传病^[12],一般好发于 50 岁以后,表现为双眼不对称受累,角膜后弹力层滴状赘生物,ECD 减少,角膜基质水肿(厚度可达到 1000 μm 以上),并伴有视力下降。晚期角膜上皮可与基底膜分离形成大泡性角膜病变,异常疼痛^[13]。其机制可能与 CECs 水通道蛋白表达异常,抗氧化系统能力减弱以及抗凋亡基因表达下降等导致 CECs 凋亡有关^[14]。此外,白内障等内眼手术可加剧 FECD 的发展^[13]。

2.2.2 Peters 异常 Peters 异常是一种眼前节发育异常的疾病,主要表现为先天性中央角膜白斑,后基质层、后弹力层以及角膜内皮层缺损,虹膜与角膜白斑周边部相粘连,角膜可出现水肿,周边部角膜透明^[15,16]。虹膜前粘连是造成最终 ECD 降低

的原因^[17]。Peters 异常的患儿行 PKP 与成人因角膜内皮功能不良行 PKP 相比,术后 ECD 下降的程度轻,这可能与该病患儿的 CECs 储备功能较强有关。

2.2.3 ICE 综合征 又称虹膜内皮综合征,病变累及角膜,前房角和虹膜,表现为角膜内皮失代偿,继发青光眼以及虹膜萎缩,晚期可继发大泡性角膜病变,致盲率高。光学显微镜及组织学观察内皮层可见 CECs 增大及细胞间暗区形成,这些异常的 CECs 又称为 ICE 细胞^[18]。特征性变化 ICE 在临床上分为三个类型:① Chandler 综合征;② 原发性进行性虹膜萎缩;③ Coogan-Reese 综合征,其中 Chandler 综合征主要以角膜内皮病变为主,表现为 CECs 异常、角膜水肿及雾状混浊^[19]。

2.2.4 圆锥角膜 Bitirgen 等^[20]利用活体内 CM 检查发现圆锥角膜可累及角膜各层结构,其中角膜内皮层的检查结果发现明显的 CECs 形态改变及 ECD 下降。

2.3 屈光性因素

有研究显示高度近视患者 ECD 下降,可能机制为:① 早期 CECs 有丝分裂增强,角膜直径增大;② 玻璃体退行性变影响房水循环及代谢进而影响 CECs 营养供应;③ 眼轴增大,角膜也会发生伸展,影响 ECD^[15,21]。陈雅琼等^[24]发现高度近视患者 ECD、HG%降低,AVE、CV 增加。

2.4 青光眼

青光眼损害 CECs 可能的原因包括:① 高眼压的直接压迫作用;② 先天性的 CECs 及小梁网的改变;③ 抗青光眼药物的毒性作用^[22]。有急性发作史的原发性闭角型青光眼(Primary angle-closure glaucoma, PACG)患者,ECD 明显减少,AVE 明显增大,且 PACG 患者的 ECD 与高眼压的持续时间呈负相关^[23];而慢性闭角型及原发开角型青光眼患者的 CECs 与正常人相比无显著差别^[24]。

2.5 炎症因素

2.5.1 前葡萄膜炎 该病多被认为是一种自身免疫性疾病,对 CECs 损伤主要是由一系列炎症反应所导致。炎症可导致大量氧自由基释放,炎症因子可影响 CECs 离子泵功能,也可引起小梁网炎,从而影响房水循环形成继发青光眼;而高眼压可进一步损伤 CECs^[25]。CECs 的损害程度与前葡萄膜炎发病频数呈正相关^[15,26]。在炎症急性期,细胞间出现暗区,AVE 增加,CECs 暂时性功能障碍;恢复期后,暗区逐渐消失,ECD 变化不明显,但形态改变不可逆转^[15]。

2.5.2 角膜内皮炎 角膜内皮炎是一种原发于角膜内皮的炎症,可能与单纯疱疹病毒、水痘带状疱疹病毒、巨细胞病毒等感染有关,其表现为角膜水肿、KP、轻度的前房反应和 CECs 的损害。不同类型的角膜内皮炎对内皮损害程度不同,其中线形角膜内皮炎的损害最为严重,可引起 ECD 不断下降,甚至可能引起大泡性角膜炎^[27,28]。

2.6 外伤因素

外伤可导致 ECD 下降,AVE 增加以及 CECs 形态学改变。角膜穿通伤势必引起 ECD 降低,原因包括:① CECs 通过创面直接丢失;② 合并感染、出血及组织嵌顿等因素导致;③ 创口处发生角膜上皮植入,覆盖小梁网及虹膜表面,影响房水循环;④

穿通伤导致角膜内皮间变,形成角膜后弹力样膜,最终角膜内皮功能衰竭。角膜挫伤也可导致 CECs 损害,可能由于对角膜机械性的挤压、外伤性葡萄膜炎炎症导致相应部位的 ECD 减少,最终导致其功能障碍^[29]。

2.7 手术因素

2.7.1 白内障手术 白内障超声乳化手术不可避免地会对 CECs 造成损伤。CECs 改变可为单因素或多种因素结合产生的影响而导致。影响因素包括:手术方式与切口、超乳模式、超声乳化能量及时间、白内障核硬度及劈核方式、前房深度等,CECs 基本改变为 ECD 及 HG%下降,AVE、CV 及 CCT 增加^[30-38]。

2.7.2 青光眼手术 青光眼手术可引起角膜内皮损伤,甚至角膜内皮失代偿^[39]。有研究表明 Express 引流钉、Ahmed 阀的植入与单纯小梁切除术三者比较中,前者比后者对 CECs 损害小^[40];选择性激光小梁成形术(SLT)是治疗 POAG 常用的方法。Lee 等^[41]报道 SLT 术后 ECD、CCT 都有短暂的改变,通常在 1 个月后恢复至正常。但在重复 SLT 后,若发现角膜内皮透明性降低或有色素沉着,应注意其可能会引发长期内皮损害^[42]。内引流手术如虹膜周边切除术、Nd:YAG 激光虹膜周边切开术等对 CECs 也有一定影响^[22]。

2.7.3 玻璃体切除手术 无晶体眼 C3F8 及硅油填充等直接与 CECs 接触可造成 CECs 生理及形态改变^[43];并且术式越复杂,CECs 损伤越大^[44]。

2.7.4 穿透性角膜移植手术(PKP) 是治疗角膜盲的有效术式之一,但如果供体植片制备不当必然会引起内皮细胞数量、形态的变化;并且供受体间的 CECs 迁移受到手术瘢痕的限制。有文献报道 PKP 术后 10 年,ECD 下降率约为 4%-8%。此后 ECD 下降程度减轻,与生理性 ECD 下降程度相似^[45]。

2.8 药物性损伤

Lee 等^[46]报道苯扎氯铵(防腐剂)是抗青光眼药物造成角膜毒性损伤的主要原因;多佐胺(碳酸酐酶抑制剂)可引起 CCT 显著增加,原因可能为其抑制了 CECs 的碳酸酐酶同工酶 I 和 II,影响 CECs 离子泵功能,导致角膜基质水分的增加^[47]。青光眼手术中抗增殖药物 MMC 对 CECs 也有毒性作用^[48]。其他如抗生素、金刚烷胺、局麻药、阿托品、吸烟及饮酒也对 CECs 有毒性作用^[49-52]。

2.9 其他因素

翼状胬肉、干眼以及假性剥脱综合征也可导致 ECD 下降^[53-55]。

3 治疗原则

3.1 病因治疗

积极控制原发病,对症支持治疗。如控制糖尿病患者的血糖,高血压患者应保持血压平稳。配戴角膜接触镜的患者尽量减少配戴时间,选择透氧性高的镜片;炎症性疾病要积极抗炎治疗,必要时全身联合局部应用糖皮质激素和非甾体类抗炎药;积极治疗青光眼、病毒性角膜内皮炎等;停用有角膜毒性的眼药。

3.2 非手术治疗

各种因素导致的角膜内皮损伤进一步发展至大泡性角膜

病变,首选高渗脱水剂,减轻角膜水肿;上皮损伤者,使用上皮营养眼药促进其修复,同时辅以抗生素眼膏预防感染;此外,角膜绷带镜也可防止瞬目时眼睑与角膜的摩擦,促进其修复;经角膜氧疗可治疗角膜水肿^[56];ROCK 通路抑制剂 Y-27632 可治疗 FECD 造成的角膜水肿^[57]。

3.3 手术治疗

CECs 功能障碍是角膜移植最常见的指征^[58],近年来角膜内皮移植术(EK)以其突出的优势成为替代 PKP 治疗角膜内皮病变新兴的重要疗法^[59]。EK 保留受体角膜上皮层、前弹力层、基质层,仅去除后弹力层以及内皮层,更符合角膜生理解剖,术后散光小,恢复时间短,且排斥率低。同时,EK 技术不断改良及革新,经历了深板层角膜移植术阶段,又逐渐发展出现代应用广泛的后弹力层撕除角膜内皮移植术(descemet stripping endothelial keratoplasty,DSEK)、后弹力层角膜内皮移植术(Descemet membrane endothelial keratoplasty,DMEK)等。

3.3.1 DSEK/DSAEK 撕除受体角膜后弹力层以及内皮层,植床保留至后基质层。手工取材植片保留小部分后基质层及后弹力层和内皮层,称为 DSEK;为使供受体界面更光滑,应用角膜板层刀制备植片的技术称为 DSAEK (Descemet stripping automated endothelial keratoplasty);后经不断的创新与探索,将飞秒激光(femtosecond laser,FS)与 DSEK 相联合称为 FS-DSEK,其优势为切割精度更高,植片厚度可控,更安全有效,更能充分利用供体角膜^[59]。

3.3.2 DMEK DMEK 与 DSEK 唯一区别在于植片的制备,前者植片仅为后弹力层、内皮层,而不含基质层。这样更加符合角膜的生理解剖,精准的从解剖层面上用健康的内皮替换患病角膜内皮,角膜后界面更加规整,高阶相差小,术后视力好;相比 DSEK,总体上约节省 75%-90%供体组织体积,大大减少了免疫移植排斥反应发生^[60-62],DMEK 在术后两年内累计发生免疫排斥率 <1%,而 DSEK 为 5%-14%、PKP 为 13%-17%;但其缺点为植片制备要求严苛,易损伤角膜内皮;植床植片界面光滑,术后易发生植片脱位,学习曲线较长,限制了其发展^[60]。

3.4 细胞治疗

3.4.1 HCECs 的体外扩增 HCECs 在体内由于接触抑制和前房内负性调节因子 TGF- β 2 的影响而不能进行有丝分裂,但在适合的环境下也可以扩增。理论上将通过体外培养出 HCECs 移植入人眼内可治疗角膜内皮病变;年轻供体的增殖能力更强,ROCK 通路抑制剂能够促进 HCECs 分裂及与基质粘附。但体外培养的 CECs 仍存在增殖能力有限、供体-供体间变异、内皮间质转化(endothelial-mesenchymal transition,EMT)等问题。降低 EMT 的方法包括:TGF- β 阻滞、应用 L-抗坏血酸 2-磷酸生长基、抑制基质金属蛋白酶活动等^[58]。

3.4.2 内皮治疗:细胞前房注射 去除后弹力层上病态 CECs 后,于前房注射 HCECs 后保持俯卧位理论上可治疗角膜内皮疾病,但能否注射至角膜后表面足量的 HCECs 仍值得探讨。铁磁感应与 ROCK 通路抑制剂的应用都能促使 CECs 整合到受体后弹力层表面,但远期效果仍需进一步观察^[58,63]。

3.4.3 组织工程 组织工程角膜可以作为治疗角膜内皮功能

障碍的一种替代疗法。组织工程 CECs 移植主要包括种子细胞筛选、载体支架的选择以及 CECs 移植方法等。种子细胞的筛选要求其具备分化成单层角膜内皮的能力。细胞再生的载体支架包括两种:合成聚合物载体以及天然生物学载体。前者如壳聚糖、PLLA、PLGA 等,其优势在于各种化学成分均已知且纯度较高、物理特性以及降解时间较明确,但某些成分可能导致炎症反应;后者如明胶、胶原蛋白 I 凝胶、角膜脱细胞材料等,其中人脱细胞角膜基质材料是很好的天然 HCECs 载体,但供体有限;动物中以猪角膜基质脱细胞材料最佳。但未完全脱细胞的角膜基质很可能会导致感染或异体移植排斥反应。组织工程 DSEK 植片已经成功地移植到动物眼中^[64]。目前开发最优材料的载体支架仍是组织工程学中热点问题^[58]。

3.4.4 角膜内皮干细胞及体内再生 周边部角膜内皮及 Schwalbe 线到前部小梁网的区域是祖细胞的转化区,也可称作后部角膜缘。这个区域可以产生 CECs 和小梁网细胞,且有 HCECs 的再生。研究发现,周边部 HCECs 具有活跃的端粒酶活性,存在有丝分裂现象,而中央区 HCECs 无此现象,且倍增时间长。在后部角膜缘部还发现干细胞标记物如巢蛋白、碱性磷酸酶、LGR5 等也证明了这些细胞有再生能力。还有研究发现 FECD 患者中央区角膜后弹力层剥除后,CECs 会沿基质迁移到无细胞区,使角膜恢复透明、视力恢复,使 EK 手术变得不再必要。这种情况下 DMET (Descemet Membrane Endothelial Transfer)的创立为治疗 CECs 疾病开辟了新的方法。DMET 对于 Fuchs(主要为后弹力层病变)疾病比大泡性角膜病变(主要为 CECs 耗尽)更有效。也有研究报道冷冻法去除病变内皮层后局部应用 Y-27632 可治疗 FECD 患者^[58]。

3.4.5 角膜内皮组织工程其他细胞来源 目前对胚胎干细胞、多潜能干细胞、以及诱导多功能干细胞 (iPSCs) 的研究均为 CECs 的再生开辟了新方向^[65]。其中,异体 iPSCs 为当前研究的热点^[66]。尽管 HCECs 可从人胚胎干细胞获得,但由于伦理学问题、低转换率(7.7%),以及其致癌性限制了其在临床应用。成人角膜基质多功能干细胞、皮肤前体细胞、猴眼 iPSCs 在一定条件下均能分化出有功能的 CECs。利用神经嵴来源的牙周膜干细胞(PDLSC)、牙髓干细胞(DPSCs)通过操纵关键发育信号也可以获得 CECs,如 TGF- β 、视黄酸信号通路以及诱导转录因子(PITX2、FOXC1)^[67]。

4 结论与展望

CECs 对于维持角膜透明性作用至关重要。诸多因素都可引起 CECs 损伤,因此临床医生应对角膜内皮损伤有足够的重视,积极治疗原发病,对早期损伤进行干预,使内皮损伤达到最低,挽救患者视力。如今,新兴 EK(DSEK/DSAEK/DMEK 等)手术已成为治疗角膜内皮失代偿的主流术式,组织工程细胞疗法在动物实验研究中已经取得了一定的进展,但距离临床应用仍有不小的距离。目前也有研究表明 ECD 具有遗传性,通过基因研究发现决定 ECD 的基因及通路可治疗 CECs 丢失^[68]。相信经过科技不断地创新和医务工作者的不断努力,更多关于角膜内皮损伤治疗的方法会出现。

参考文献 (References)

- [1] Joyce NC. Proliferative capacity of corneal endothelial cells [J]. Exp Eye Res, 2012, 95(1): 16-23
- [2] 张鸿瑀, 蒋华. 角膜厚度测量的研究进展[J]. 国际眼科杂志, 2012, 12(3): 451-453
Zhang Hong-tao, Hua Jiang. Advances on measurements of corneal thickness[J]. Int Eye Sci, 2012, 12(3): 451-453
- [3] 彭希, 刘谊. 角膜厚度的测量及其临床意义[J]. 临床眼科杂志, 2013, 21(2): 182-187
Peng Xi, Liu Yi. Corneal thickness measurement and its clinical implications [J]. Journal of Clinical Ophthalmology, 2013, 21(2): 182-187
- [4] 朱妮, 张仲臣. 白内障超声乳化手术与角膜内皮细胞损伤[J]. 国际眼科杂志, 2013, 13(7): 1344-1347
Zhu Ni, Zhang Zhong-chen. Cataract phacoemulsification and corneal endothelial cell damage[J]. Int Eye Sci, 2013, 13(7): 1344-1347
- [5] Zheng T, Le Q, Hong J, et al. Comparison of human corneal cell density by age and corneal location: an in vivo confocal microscopy study[J]. BMC Ophthalmol, 2016, 16(109): 1-10
- [6] He Z, Forest F, Gain P, et al. 3D map of the human corneal endothelial cell[J]. Sci Rep, 2016, 6: 29047
- [7] Yang R, Sha X, Zeng M, et al. The influence of phacoemulsification on corneal endothelial cells at varying blood glucose levels [J]. Eye Sci, 2011, 26(2): 91-95
- [8] Urban B, Raczynska D, Bakunowicz-azarczyk A, et al. Evaluation of corneal endothelium in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus[J]. Mediators Inflamm, 2013, 2013: 913754
- [9] 王琳. 不同分级原发性高血压对角膜内皮细胞的影响[J]. 国际眼科杂志, 2015, 15(12): 2140-2142
Wang Lin. Effect of different grade of primary hypertension on corneal endothelial cells[J]. Int Eye Sci, 2015, 15(12): 2140-2142
- [10] 李进容, 刘苏, 王茜, 等. 代谢综合征对角膜内皮细胞形态学影响的临床研究[J]. 中华眼科医学杂志(电子版), 2016, 6(2): 68-74
Li Jin-rong, Liu Su, Wang Qian, et al. Clinical research on corneal endothelial changes in patients with metabolic syndrome [J]. Chin J Ophthalmol Med (Electronic Edition), 2016, 6(2): 68-74
- [11] Sati A, Jha A, Moulick PS, et al. Corneal Endothelial Alterations in Chronic Renal Failure[J]. Cornea, 2016, 35(10): 1320-1325
- [12] Gipson IK. Age-Related Changes and Diseases of the Ocular Surface and Cornea [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013, 54(14): ORSF48-ORSF53
- [13] Güell JL, El Hussein MA, Manero F, et al. Historical Review and Update of Surgical Treatment for Corneal Endothelial Diseases[J]. Ophthalmol Ther, 2014, 3(1-2): 1-15
- [14] Eghrari AO, Riazuddin SA, Gottsch JD. Fuchs Corneal Dystrophy[J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2015, 134: 79-97
- [15] 杜飞, 毕燕龙. 角膜内皮细胞形态学的研究进展[J]. 外科研究与新技术, 2013, 2(2): 113-118
Du Fei, Bi Yan-long. Research progress on the morphology of corneal endothelial cells [J]. Surgical Research and New Technique, 2013, 2

- (2): 113-118
- [16] 齐冬梅, 李灿. 角膜内皮细胞损伤因素的分析 [J]. 临床眼科杂志, 2011, 19(4): 379-383
- Qi Dong-mei, Li Can. Analysis of the damage of corneal endothelial cells[J]. Journal of Clinical Ophthalmology, 2011, 19(4): 379-383
- [17] Elbaz U, Ali A, Mireskandari K. Long-Term Corneal Endothelial Cell Counts After Penetrating Keratoplasty in Infants [J]. Cornea, 2016, 35(6): 784-788
- [18] Sacchetti M, Mantelli F, Marengo M, et al. Diagnosis and Management of Iridocorneal Endothelial Syndrome[J]. Biomed Res Int, 2015, 2015: 763093
- [19] 赵晴, 郭俊国, 马晓华. 虹膜角膜内皮综合征的治疗新进展[J]. 国际眼科杂志, 2016, 16(2): 258-260
- Zhao Qing, Guo Jun-guo, Ma Xiao-hua. Treatment progress of iridocorneal endothelial syndrome[J]. Int Eye Sci, 2016, 16(2): 258-260
- [20] Bitirgen G, Ozkagnici A, Bozkurt B, et al. In vivo corneal confocal microscopic analysis in patients with keratoconus[J]. Int J Ophthalmol, 2015, 8(3): 534-539
- [21] 李红霞. 轴性高度近视合并白内障超声乳化摘除术前后角膜内皮细胞的变化[J]. 内蒙古医科大学学报, 2016, 38(4): 301-306
- Li Hong-xia. Changes of corneal endothelial cells before and after the phacoemulsification for axial high myopia with cataract patients[J]. Journal of Inner Mongolia Medical University, 2016, 38(4): 301-306
- [22] 徐雪娇, 成洪波, 韩冰. 抗青光眼手术对角膜内皮细胞的影响[J]. 国际眼科杂志, 2016, 07: 1283-1286
- Xu Xue-jiao, Cheng Hong-bo, Han Bing. Effect of glaucoma surgery on corneal endothelial cells[J]. Int Eye Sci, 2016, 07: 1283-1286
- [23] Chen MJ, Liu CJ, Cheng CY, et al. Corneal status in primary angle-closure glaucoma with a history of acute attack [J]. Glaucoma, 2012, 21(1): 12-16
- [24] 高鸿亮, 郭志强, 范洪雨, 等. 共焦显微镜观察青光眼患者角膜内皮细胞的变化[J]. 国际眼科杂志, 2014, 14(10): 1831-1833
- Gao Hong-liang, Guo Zhi-qiang, Fan Hong-yu, et al. Variety of corneal endothelial cell in glaucoma by confocal microscope [J]. Int Eye Sci, 2014, 14(10): 1831-1833
- [25] 钟福炉, 李学喜, 苏佳慧. 角膜葡萄膜炎患者角膜内皮细胞相关性分析[J]. 国际眼科杂志, 2014, 14(12): 2250-2251
- Zhong Fu-lu, Li Xue-xi, Su Jia-Hui. Analysis on corneal endothelial cell of keratouveitis[J]. Int Eye Sci, 2014, 14(12): 2250-2251
- [26] 王建萍, 马勇, 朱涛, 等. 前葡萄膜炎患者角膜内皮细胞的计算机图像分析[J]. 眼科新进展, 2012, 32(4): 351-353
- Wang Jian-Ping, Ma Yong, Zhu Tao, et al. Analysis on corneal endothelial cell of uveitis patients by corneal specular microscope[J]. Rec Adv Ophthalmol, 2012, 32(4): 351-353
- [27] Koizumi N, Inatomi T, Suzuki T, et al. Clinical features and management of cytomegalovirus corneal endotheliitis: analysis of 106 cases from the Japan corneal endotheliitis study[J]. Br J Ophthalmol, 2015, 99(1): 54-58
- [28] 吴欣怡. 角膜内皮炎[J]. 眼科, 2012, 21(3): 162-165
- Wu Xin-yi. Corneal endotheliitis [J]. Ophthalmol CHN, 2012, 21(3): 162-165
- [29] 严良, 陆豪, 周静. 眼前段外伤与角膜内皮变化的研究[J]. 眼外伤职业眼病杂志. 附眼科手术, 2000, 22(3): 249-250
- Yan Liang, Lu Hao, Zhou Jing. The research of anterior segment ocular trauma and corneal endothelial changes [J]. Chinese Journal of Ocular Trauma and Occupational Eye Disease, 2000, 22(3): 249-250
- [30] 李雷, 郑振优, 陈梨萍. 两种不同白内障术式对角膜内皮细胞的影响[J]. 国际眼科杂志, 2013, 13(11): 2256-2258
- Li Lei, Zheng Zhen-You, Chen Li-Ping. Influence of two types of cataract surgery on corneal endothelial cells [J]. Int Eye Sci, 2013, 13(11): 2256-2258
- [31] Cheng B, Liu Y, Liu Y, et al. Early changes in morphology and intraocular pressure by size of clear corneal incision [J]. Cornea, 2011, 30(6): 634-640
- [32] Kim EC, Byun YS, Kim MS. Micro incision versus small-incision coaxial cataract surgery using different power modes for hard nuclear cataract[J]. J Cataract Refract Surg, 2011, 37(10): 1799-1805
- [33] Assaf A, Roshdy MM. Comparative analysis of corneal morphological changes after transversal and torsional phacoemulsification through 2.2 mm corneal incision[J]. Clin Ophthalmol, 2013, 7: 55-61
- [34] Ho JW, Afshari NA. Advances in cataract surgery: preserving the corneal endothelium[J]. Curr Opin Ophthalmol, 2015, 26(1): 22-27
- [35] Orski M, Synder A, Palenga-Pydy D, et al. The effect of the selected factors on corneal endothelial cell loss following phacoemulsification [J]. Klin Oczna, 2014, 116(2): 94-99
- [36] Hwang HB, Lyu B, Yim HB, et al. Epithelial Cell Loss after Phacoemulsification according to Different Anterior Chamber Depths [J]. J Ophthalmol, 2015, 2015: 210716
- [37] Park J, Yum HR, Kim MS, et al. Comparison of phaco-chop, divide-and-conquer, and stop-and-chop phaco techniques in micro incision coaxial cataract surgery [J]. J Cataract Refract Surg, 2013, 39(10): 1463-1469
- [38] Faramarzi A 1, Javadi MA, Karimian F, et al. Corneal endothelial cell loss during phacoemulsification: bevel-up versus bevel-down phaco tip[J]. J Cataract Refract Surg, 2011, 37(11): 1971-1976
- [39] Koo EB, Hou J, Keenan JD, et al. Effects of Glaucoma Tube Surgery on Corneal Endothelial Cells: A Review [J]. Eye Contact Lens, 2016, 42(4): 221-224
- [40] Ates H, Palamar M, Yagci A, et al. Trabeculectomy Versus EX-PRESS Shunt Versus Ahmed Valve Implant: Short-term Effects on Corneal Endothelial Cells [J]. Am J Ophthalmol, 2016, 162: 201-202
- [41] Lee JW, Chan JC, Chang RT, et al. Corneal changes after a single session of selective laser trabeculoplasty for open-angle glaucoma[J]. Eye (Lond), 2014, 28(1): 47-52
- [42] Ong K, Ong L, Ong LB. Corneal endothelial abnormalities after selective laser trabeculoplasty (SLT)[J]. J Glaucoma, 2015, 24(4): 286-290
- [43] Cinar E, Zengin MO, Kucukerdonmez C. Evaluation of corneal endothelial cell damage after vitreoretinal surgery: comparison of different endotamponades[J]. Eye (Lond), 2015, 29(5): 670-674
- [44] Eom Y, Kim SW, Ahn J, et al. Comparison of cornea endothelial cell counts after combined phacovitrectomy versus pars planavitrectomy

- with fragmentation[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2013, 251(9): 2187-2193
- [45] Patel SV. Graft survival and endothelial outcomes in the new era of endothelial keratoplasty[J]. Exp Eye Res, 2012, 95(1): 40-47
- [46] Zhang Z, Huang Y, Xie H, et al. Benzalkonium chloride suppresses rabbit corneal endothelium intercellular gap junction communication [J]. PLoS One, 2014, 9(10): e109708
- [47] Kwon J, Heo JH, Kim HM, et al. Comparison of Cytotoxic Effects on Rabbit Corneal Endothelium between Preservative-free and Preservative-containing Dorzolamide/timolol[J]. Korean J Ophthalmol, 2015, 29(5): 344-350
- [48] Zarei R, Zarei M, Fakhraie G, et al. Effect of Mitomycin-C Augmented Trabeculectomy on Corneal Endothelial Cells [J]. J Ophthalmic Vis Res, 2015, 10(3): 257-262
- [49] Haruki T, Miyazaki D, Matsuura K, et al. Comparison of toxicities of moxifloxacin, cefuroxime, and levofloxacin to corneal endothelial cells in vitro[J]. J Cataract Refract Surg, 2014, 40(11): 1872-1878
- [50] Chang KC, Jeong JH, Kim MK, et al. The effect of amantadine on corneal endothelium in subjects with Parkinson's disease[J]. Ophthalmology, 2010, 117(6): 1214-1219
- [51] 张睿, 李北晗, 郑景华. 吸烟和饮酒对角膜内皮细胞及角膜厚度的影响[J]. 新医学, 2016, 04: 269-272
- Zhang Rui, Li Bei-han, Zheng Jinghua. Effect of cigarette smoking and alcohol drinking on corneal endothelial cell and corneal thickness [J]. New Medicine, 2016, 04: 269-272
- [52] Wen Q, Fan TJ, Tian CL. Cytotoxicity of atropine to human corneal endothelial cells by inducing mitochondrion-dependent apoptosis [J]. Exp Biol Med (Maywood), 2016, 241(13): 1457-1465
- [53] Hsu MY, Lee HN, Liang CY, et al. Pterygium is related to a decrease in corneal endothelial cell density[J]. Cornea, 2014, 33(7): 712-715
- [54] Kheirkhah A, Saboo US, Abud TB, et al. Reduced Corneal Endothelial Cell Density in Patients With Dry Eye Disease [J]. Am J Ophthalmol, 2015, 159(6): 1022-1026
- [55] Zimmermann N, Wünscher M, Schlötzer-Schrehardt U, et al. Corneal endothelial cell density and its correlation with the severity of pseudoexfoliation [J]. Klin Monbl Augenheilkd, 2014, 231(2): 158-163
- [56] Sharifipour F, Panahi-Bazaz M, Idani E, et al. Oxygen therapy for corneal edema after cataract surgery [J]. J Cataract Refract Surg, 2015, 41(7): 1370-1375
- [57] Koizumi N, Okumura N, Ueno M, et al. New therapeutic modality for corneal endothelial disease using Rho-associated kinase inhibitor eye drops[J]. Cornea, 2014, 33(Suppl 11): S25-S31
- [58] Fuest M, Yam GH, Peh GS, et al. Advances in corneal cell therapy[J]. Regen Med, 2016, 11(6): 601-615
- [59] 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 [J]. 国际眼科杂志, 2016, 16(2): 335-338
- Zhao Chang-lin, Xue Chun-Yan, Xu Huan-Huan, et al. Observation of femtosecond laser assisted Descemet's stripping endothelial keratoplasty for bullous keratopathy[J]. Int Eye Sci, 2016, 16(2): 335-338
- [60] Price MO, Price FW Jr. Descemet's membrane endothelial keratoplasty surgery: update on the evidence and hurdles to acceptance[J]. Curr Opin Ophthalmol, 2013, 24(4): 329-335
- [61] Anshu A, Price MO, Price FW Jr. Risk of corneal transplant rejection significantly reduced with Descemet's membrane endothelial keratoplasty[J]. Ophthalmology, 2012, 119(3): 536-540
- [62] Price FW Jr, Price MO. Evolution of endothelial keratoplasty [J]. Cornea, 2013, 32(Suppl 1): S28-S32
- [63] 李善义, 陈建苏. 组织工程角膜内皮层移植的研究与应用[J]. 中国组织工程研究, 2013, 17(02): 363-368
- Li Shan-yi, Chen Jian-su. Transplantation of tissue-engineered corneal endothelium [J]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2013, 17(02): 363-368
- [64] Fan T, Ma X, Zhao J, et al. Transplantation of tissue engineered human corneal endothelium in cat models [J]. Mol Vis, 2013, 19: 400-407
- [65] 朱梦玉, 邵春益, 傅瑶. 角膜内皮细胞再生研究新进展[J]. 中华细胞与干细胞杂志(电子版), 2014, 4(2): 116-121
- Zhu Meng-yu, Shao Chun-yi, Fu Yao. Research progress on corneal endothelial cells regeneration [J]. Chin J Cell Stem Cell (Electronic Edition), 2014, 4(2): 116-121
- [66] Nishida K. Future Innovative Medicine for Corneal Diseases[J]. Nippon Ganka Gakkai Zasshi, 2016, 120(3): 226-244
- [67] Yam GH, Peh GS, Singhal S, et al. Dental stem cells: a future asset of ocular cell therapy[J]. Expert Rev Mol Med. 2015, 10(17): e20
- [68] Racz A, Toth GZ, Tarnoki AD, et al. The inheritance of corneal endothelial cell density[J]. Ophthalmic Genet, 2016, 37(3): 281-284