

角膜胶原交联术的应用与研究进展

张婧 综述 刘太祥 审校

遵义医科大学附属医院, 贵州 遵义 563000

【摘要】 近年来,随着诊疗技术的应用及角膜屈光手术的开展,圆锥角膜、大泡性角膜病变及屈光手术导致的医源性角膜扩张、感染性角膜炎等患病率呈上升趋势,但传统的药物治疗疗效差,手术治疗供体紧张且操作难度高,不能满足临床工作需求。而角膜胶原交联作为交联技术在医学领域中新兴的应用手段,为解决这一临床难题带来了新的希望。现就目前角膜胶原交联术的研究现状展开综述。

【关键词】 胶原交联;核黄素;紫外线-A;圆锥角膜;感染性角膜炎;角膜生物力学

【中图分类号】 R772.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2020)18-2399-04

Application and research progress of corneal collagen cross-linking. ZHANG Jing, LIU Tai-xiang. The Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou, CHINA

【Abstract】 In recent years, with the application of diagnosis and treatment technology and the development of corneal refractive surgery, the prevalence of keratoconus, bullae keratopathy and iatrogenic keratectasia and infectious keratitis caused by refractive surgery are on the rise. Traditional drug therapy has a poor curative effect, and the surgical treatment of donor is tight and difficult to operate, which cannot meet the needs of clinical work. Corneal collagen cross-linking, as a new method of cross-linking technology applied in medical field, brings a new hope to solve this difficult clinical problem. This paper reviews the current research status of corneal collagen cross-linking.

【Key words】 Collagen cross-linking; Riboflavin; Ultraviolet-A; Keratoconus; Infectious keratitis; Corneal biomechanics

交联是线型或支型高分子链间以共价键连接成网状或体型高分子的过程,因其能增强各种材料的力学强度、弹性、稳定性等,在各行各业被广泛用于聚合物的改性。而角膜胶原交联术(corneal collagen cross-linking, CXL)就是交联在医学领域的应用之一,过程中采用核黄素作为光敏剂,配合紫外线-A (ultraviolet-A, UVA)的照射,促使角膜胶原分子和糖蛋白分子之间生成新的化学共价键,增大了角膜基质纤维间的强度,从而增强角膜生物力学特性,达到治疗眼部疾病的目的。研究表明,CXL术后角膜基质细胞凋亡速度明显变缓,角膜周边基质细胞增殖活跃,快速补充凋亡的基质细胞,同时新生基质细胞通过活化参与角膜基质的重塑^[1]。胶原纤维的重塑确保了角膜胶原交联术能长时间增加角膜的生物力学强度。2003年起这种技术首次被用来治疗进展型的圆锥角膜。自此医源性角膜扩张、大泡性角膜病变、各种难治性感染性角膜炎等各种角膜疾病都开始尝试使用角膜胶原交联技术治疗,皆取得了确切的疗效,为角膜疾病的治疗提供了一种新的治疗思路。本文就目前角膜胶原交联主要的应用方式做出总结。

1 角膜胶原交联术的主要应用方式

1.1 经上皮型角膜胶原交联术 经上皮型角膜胶原交联术作为早期的在体角膜交联术式,保留了角膜上皮,手术操作简便,但其存在一些不足。如核黄素微

溶于水,在“核黄素化”过程中疏水性的角膜上皮对其吸收速度缓慢,且紫外光照射时,需先穿透角膜上皮,降低了交联效率。为了解决这一系列问题,通过降低核黄素渗透角膜上皮难度的去上皮型角膜胶原交联术应运而生。此外将苯扎氯铵、氨基丁三醇等化学试剂与核黄素混合,可以帮助它轻易渗透入角膜上皮^[2]。提高有效核黄素浓度或同时在前房直接注入核黄素,使核黄素同时内外进行双向传导,都是有效的辅助方式^[3]。有研究表明离子电渗透法也是可行的^[4]。此种手术设计方案保留了患者角膜上皮的完整,患者术后疼痛感不明显,同时也降低了术后感染的风险。有研究证实患者的术后最佳视力在经过长达10年后依然能保持良好^[5]。但是如何更进一步地提高核黄素的渗透效率和紫外光照射的效率,仍需更多的研究和思考。

1.2 去上皮型角膜胶原交联术 去上皮型角膜胶原交联术有效解决了核黄素难以浸润角膜上皮层的难题,是角膜交联术中最经典的术式。术眼麻醉后,直接刮除角膜中央区域的角膜上皮,使用0.1%的核黄素溶液点眼,让角膜全层被核黄素持续作用,待确认完全“核黄素化”后,用UVA(波长370 nm,能量密度为5.4 J/cm²)进行照射,诱导角膜基质进行交联反应^[6]。这种手术方式操作简便,能够确保核黄素高效地充分浸润角膜全层基质,能够在UVA照射下充分反应。但相应的,角膜上皮中密布了丰富的感觉神经末

基金项目:国家自然科学基金(编号:81960183)

通讯作者:刘太祥,主任医师, E-mail:0852.ltx@163.com

梢,去除了角膜上皮会使患者术后疼痛明显,且丧失了角膜上皮的屏障保护功能也大大增加了术后眼部感染的风险,且对接受治疗患者的角膜厚度有着更加严格的规定。有报道称,这种手术方法,同时增加了紫外光的穿透,可能会同时增加UVA对角膜内皮及眼后部结构的损伤^[7]。

1.3 快速角膜胶原交联术 传统的角膜胶原交联治疗过程中最大的危害是紫外线长时间照射,有可能会损伤如角膜内皮、晶状体甚至视网膜等多个眼部结构。增强紫外线强度可以明显缩短手术时间,降低对眼部结构的损伤。且该方式不良反应少,术后疼痛较轻,恢复快,降低了术后感染的风险,对于角膜厚度偏薄患者也是一种适宜的治疗方法。快速角膜胶原交联术包括去上皮快速角膜胶原交联和跨上皮快速角膜胶原交联两种方式。有学者采用光照度 30 mW/cm^2 、快速交联 4 min 的UVA照射方案,术后随访12个月。发现患者术后视力明显提高,角膜曲率逐渐降低,角膜生物力学变得更加稳定,证明去上皮快速角膜交联术对进展性圆锥角膜的治疗具有良好的安全性及有效性^[8]。跨上皮快速角膜胶原交联术(ATE-CXL)治疗圆锥角膜也是安全和有效的,术中未发生并发症,在术后长达1年的随访中,患者术后裸眼视力、最佳矫正视力等指标同样均有明显改善^[9]。遗憾的是,目前还缺少快速经上皮胶原交联与经典经上皮胶原交联术式的对照研究,需要进一步临床探索。紫外线的光化学生物效应与照射过程中产生的总能量成正比,因此还需探讨“总能量比构成”的最佳方案。如何在交联治疗中,在总照射能量达到治疗条件的同时,保证治疗的安全性。不少人实验了不同的照射方案,以期找到最佳的“总能量比构成”。近年来, 7.2 J/cm^2 的总能量被多数研究者所认可,现有资料表明,该总能量可能在达到想要的角膜交联治疗效果同时,产生最小的副作用^[10]。高度近视患者在有意愿行角膜屈光手术时,往往受限于自身角膜条件。研究发现,使用快速角膜胶原交联术联合FS-LASIK治疗高度近视,术后半年间患者的裸眼视力(UCVA)、角膜形态参数等指标良好,未见发生角膜感染或非感染性炎症、角膜瓣相关并发症等,可以证明该手段是安全、有效的^[11]。

1.4 低渗核黄素-紫外光A诱导薄角膜胶原交联 交联过程中,紫外光有损伤人眼角膜内皮、晶状体或视网膜的可能,为了确保手术的安全性,标准规定角膜基质的厚度需要大于 $400\text{ }\mu\text{m}$ 。这显然不适用于中晚期的圆锥角膜患者。为了解决这一难题,目前有研究将核黄素溶液的浓度降低,这样角膜基质透镜能够适度水肿,达到规定的安全厚度。研究表明,CXL治疗过程中使用低渗性核黄素溶液诱导,患者的安全性及有效性是能够保证的^[12],且直到术后3年,等渗和低渗组并无明显差异性改变^[13]。对于中央角膜厚度 $<400\text{ }\mu\text{m}$ 的晚期圆锥角膜患者,低渗性核黄素溶液可以替代传统浓

度的作用,延缓患者病情进展^[14],为中晚期圆锥角膜患者或先天角膜条件差的患者提供了新的治疗手段。

1.5 角膜胶原交联术治疗圆锥角膜 目前国内已经较为广泛的使用在体角膜交联技术治疗圆锥角膜,以期提高角膜的稳定性。但是部分患者术后视力没有得到明显改善,仍需佩戴硬性角膜接触镜,以满足日常生活要求。因此,有将角膜屈光手术与角膜胶原交联合应用的方式,希望能直接有效地提高患者的视功能,如PRK-CXL、LASIK-CXL、SMILE Xtra等。同时也能应用于降低屈光手术后医源性角膜扩张的发病率。对于角膜较薄的中、高度近视患者,患者术后2年内的裸眼视力(uncorrected visual acuity, UCVA)、最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、角膜曲率等参数及Haze等并发症情况都较为良好,证明联合应用两种治疗手段能够有效地防止近视回退和圆锥角膜的进展^[15-16]。角膜基质环植入术(intrastromal corneal ring implantation, ICRI)将基质环片植入周边角膜内,致使周边部角膜变陡,而间接诱导角膜中央部变平,适用于成年近视及散光患者、圆锥角膜和医源性角膜扩张症。有研究表明角膜胶原交联术联合角膜基质环植入术,能显著增强圆锥角膜患者角膜的稳定性,减缓角膜进一步变形的进展过程^[17]。但目前颇具争议的是,这一联合技术的应用顺序,还需更多的实验研究以明确标准的治疗方案。目前,还有研究先行角膜胶原交联术,再行有晶状体眼人工晶状体植入术(phakic intraocular lens, PIOL),其安全性和有效性在实验中取得了可喜的成效^[18-19]。

1.6 胶原交联治疗感染性角膜炎 感染性角膜炎是一种常见且严重的眼部感染性疾病,患者眼部疼痛明显且病程较长,在很多时候难以明确病原菌,导致延误确诊和对症用药的时机,很可能发生角膜穿孔,甚至发生眼内炎,波及大脑,严重时甚至危及生命。患者早期可选择角膜移植手术,但目前全球角膜供体严重不足,大量患者在等待角膜供体的过程中丧失了机会,最终不得不摘除眼球。目前,角膜胶原交联作为药物的补充治疗手段,已经开始用于感染性角膜炎的治疗,被命名为“角膜炎的光活化色团治疗”(photo activated chromophore for keratitis, PACK-CXL)^[20]。其原理是使角膜基质胶原纤维间的连接变紧密,对微生物的酶解效应有更好的抵抗力,能够局限病原微生物的进一步浸润。且核黄素在紫外光A照射下,能够产生活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)。活性氧自由基能够攻击病原菌的遗传物质和细胞膜,能够直接有效地联合药物杀灭作用病原微生物^[21]。胶原交联同时也降低了角膜神经纤维的敏感度^[22],使患者感染控制后的视力能够得到一定的提高,且大大减轻患者的角膜刺激症状。总的来说,在抗微生物药物种类有限,超级细菌、耐药菌泛滥的今天,“角膜炎的光活化色团治疗”给对现有药物不敏感及中重度感染性角膜炎患者

带来了新的希望。

2 角膜胶原交联术的并发症

角膜上皮雾状混浊、角膜瘢痕、感染性角膜炎、角膜内皮损伤甚至失代偿、角膜过度扁平化、角膜上皮愈合延迟等都是角膜胶原交联术的并发症^[23]。角膜上皮雾状混浊较为常见,常出现于在体角膜交联术后的1~2个月,以往人们认为这种改变大多数是一过性的,可在半年至一年自愈。近来HAFEZI等^[24]发现CXL有时也会出现角膜基质的永久性瘢痕化。有研究报道称这种永久性瘢痕化的发病率在8.6%左右^[25]。

交联过程中还必须要考虑紫外光对视网膜有可能会造成损害。Apostolos和他的团队发现在遵循“德累斯顿”安全范围内的紫外光照射时长和强度时,可能会引起暂时性视网膜功能障碍,但在6周后视网膜功能可以自行恢复到接近术前水平^[26]。感染性角膜炎是角膜交联术后非常罕见的并发症,有研究报道交联术后感染的风险仅为0.0017%左右^[27]。其他并发症的报道更为罕见。说明角膜交联技术明显利大于弊,其安全性和有效性都得到了验证。但有研究证实大约少部分患者在进行角膜胶原交联治疗后,角膜持续扁平的趋势仍存在,圆锥角膜仍会进展^[28]。

3 其他诱导胶原交联的方法

3.1 京尼平诱导胶原交联

京尼平(Genipin)又称格尼泊素,是一种从天然植物栀子中提取的生物交联剂,且毒性远低于戊二醛等常用的化学交联剂。京尼平溶液被认为是一种安全的角膜交联剂。有研究表明,在长期观察下其对角膜基质及内皮细胞无明显损伤,角膜基质层胶原纤维排列更为紧密^[29]。京尼平交联疗法利用这一特性,延缓了大泡性角膜病程中角膜水肿和大泡的形成^[30]。有动物实验比较了核黄素联合UVA、快速交联、京尼平诱导角膜胶原三种方式,发现这三种交联方法均可以有效增强兔角膜的生物力学强度,并且京尼平组在术后早期的增强效果最明显^[31]。且京尼平不仅能使角膜交联,也能安全有效地通过增强巩膜纤维间的连接增强巩膜硬度,从而延缓近视的发生发展,这一方向为近视的防控提供了新的方向^[32-33]。

3.2 甘油醛诱导胶原交联

甘油醛(Glyceraldehyde)是一种糖类代谢的中间产物,同样是一种安全有效的交联剂,其能够显著增强巩膜的生物力学强度。目前,病理性近视(pathologic myopia, PM)是成人致盲性主要眼病之一,尚无良好治疗对策。巩膜病理性的薄弱会直接导致病理性近视,而甘油醛能够显著增强后极部巩膜的强度,明显减缓病理性近视的发生发展^[34]。

4 结语

目前角膜胶原交联术已广泛应用于圆锥角膜、大泡性角膜病变等疾病的治疗,并取得一定效果。CXL作为一种在医学领域较为新颖的手段,在传统治疗方案基础上提供了一种新的选择,且众多研究表明有可能会获得良好的疗效。下一步,研究的方向主要在降

低交联试剂的毒性反应、提高手术时效、减轻患者不适及依从性等方面,发掘胶原交联在眼科学的潜能,为患者带来福音。

参考文献

- [1] 李刚. 核黄素-紫外线A胶原交联对角膜胶原纤维重塑及生物力学稳定性的影响[D]. 北京: 中国人民解放军军医进修学院, 2012.
- [2] TIAN M, JIAN W, SUN L, et al. One-year follow-up of accelerated transepithelial corneal collagen cross-linking for progressive pediatric keratoconus [J]. BMC Ophthalmol, 2018, 18(1): 75.
- [3] 李娜. 跨上皮角膜胶原交联术中提高基质核黄素浓度的实验及临床研究[D]. 北京: 中国人民解放军医学院, 2015.
- [4] MAGLI A, CHIARIELLO VECCHIO E, CARELLI R, et al. Pediatric keratoconus and iontophoretic corneal crosslinking: Refractive and topographic evidence in patients underwent general and topical anesthesia, 18 months of follow-up [J]. Int Ophthalmol, 2016, 36(4): 585-590.
- [5] RAISKUP F, THEURING A, PILLUNAT LE, et al. Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet a light in progressive keratoconus: ten-year results [J]. Cataract Refract Surg, 2015, 41(1): 41-46.
- [6] 陆立新, 卢红双, 金涛, 等. 角膜交联术治疗进展期圆锥角膜并发症的观察[J]. 眼科, 2017, 26(5): 333-336.
- [7] 张婷, 邹俊. 紫外光A核黄素介导角膜交联治疗感染性角膜炎[J]. 临床眼科杂志, 2014, 22(4): 368-371.
- [8] 辛智渊. 去上皮快速角膜交联治疗进展性圆锥角膜临床疗效评价[D]. 北京: 中国人民解放军医学院, 2019.
- [9] 欧阳朝祐, 翟爱琴, 王丽娜. 跨上皮快速角膜交联术治疗圆锥角膜的1年期疗效观察[J]. 临床眼科杂志, 2019, 27(5): 390-393.
- [10] CHAN TC, CHOW VW, JHANJI V, et al. Different topographic response between mild to moderate and advanced keratoconus after accelerated collagen cross-linking [J]. Cornea, 2015, 34(8): 922-927.
- [11] 郑春晖, 安阳, 吴曦, 等. FS-LASIK联合快速角膜胶原交联术矫正高度近视的疗效观察[J]. 国际眼科杂志, 2019, 19(7): 1201-1204.
- [12] 张晓, 姜良柱, 徐艳云, 等. 参与低渗核黄素诱导的角膜交联术治疗圆锥角膜的疗效观察[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2016, 30(2): 87-90.
- [13] 张焕开. 低渗核黄素诱导的角膜交联术治疗薄角膜圆锥角膜术后3年疗效分析[D]. 济南: 山东大学, 2019.
- [14] LOPESA S, SILVA D, HENRIQUES S, et al. 低渗核黄素在圆锥角膜患者角膜交联术中的应用[J]. 国际眼科杂志, 2020, 20(2): 211-216.
- [15] 熊洁, 张辰星, 王科, 等. 全飞秒小切口角膜基质透镜取出术联合快速角膜交联治疗薄角膜中高度近视的临床观察[J]. 第三军医大学学报, 2019, 41(24): 2438-2444.
- [16] 侯思梦, 周跃华, 张晶, 等. 飞秒激光联合紫外光核黄素角膜交联术治疗圆锥角膜的一年效果[J]. 眼科, 2019, 28(6): 413-420.
- [17] NICULA C, POP RN, NICULA DV. Comparative results in a combined procedure of intrastromal corneal rings implantation and cross-linking in patients with keratoconus: a retrospective study [J]. Ophthalmol Ther, 2017, 6(2): 313-321.
- [18] SEYED JH, SAIEPOOR N, GHASIAN L, et al. Long-term outcomes of posterior chamber phakic intraocular lens implantation in keratoconus: Intraocular lenses in keratoconus [J]. Clin Exp Optom, 2018, 101(5): 67-74.
- [19] ABDELMASSIH Y, EL-KHOURY S, CHELALA E, et al. Toric ICL implantation after sequential intracorneal ring segments implantation and corneal cross-linking in keratoconus: 2-year follow-up [J]. Refract Surg, 2017, 33(9): 610-616.
- [20] 辛智渊. 去上皮快速角膜交联治疗进展性圆锥角膜临床疗效评价[D]. 北京: 中国人民解放军医学院, 2019.

BAMBI 通过 Wnt 通路参与相关疾病发生发展的研究进展

贾哲¹, 于祥远¹, 陈斐然¹, 杨文文¹, 刘创萍¹ 综述 秦胜花² 审校

1. 桂林医学院, 广西 桂林 541001;
2. 桂林市人民医院健康管理中心, 广西 桂林 541001

【摘要】 骨形态发生蛋白和激活素膜结合抑制剂(BAMBI)是 TGF 超家族信号通路的伪受体, 在机体细胞生长等多个生理病理过程中发挥重要的调控作用。Wnt 信号通路在细胞水平上参与细胞增殖和分化, 在组织水平上参与胚胎发育和分化, 在机体中发挥重要作用。相关研究表明, BAMBI 可通过 Wnt 信号通路促进肿瘤的形成和侵袭, 促进细胞分化, 如促进子宫滋养细胞分化, 维持正常妊娠, 促进肌肉组织和血管的形成; 而与上述结论相反, BAMBI 可通过 Wnt 信号通路抑制肥胖的形成。

【关键词】 骨形态发生蛋白和激活素膜结合抑制剂; Wnt 信号通路; 肿瘤; 肥胖; 胚胎分化

【中图分类号】 R363.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2020)18-2402-04

Research progress of BAMBI participating in the occurrence and development of related diseases through Wnt pathway. JIA Zhe¹, YU Xiang-yuan¹, CHEN Fei-ran¹, YANG Wen-wen¹, LIU Chuang-ping¹, QIN Sheng-hua². 1. Guilin Medical University, Guilin 541001, Guangxi, CHINA; 2. Health Management Center, Guilin People's Hospital, Guilin 541001, Guangxi, CHINA

【Abstract】 BAMBI (bone morphogenetic protein and activin membrane-bound inhibitor) is a pseudo-receptor of TGF superfamily signaling pathway and plays an important regulatory role in multiple physiological and pathological processes such as cell growth. The Wnt signaling pathway is involved in cell proliferation and differentiation at the cellular level and involved in embryonic development and differentiation at the tissue level, playing an important role in the organism. Relevant studies have shown that BAMBI can promote tumor formation and invasion through Wnt signaling pathway, promote cell differentiation, such as promoting uterine trophoblastic cell differentiation, maintaining normal pregnancy, and promoting the formation of muscle tissue and blood vessels. Contrary to the above conclusions, BAMBI can inhibit the formation of obesity through the Wnt signaling pathway.

【Key words】 BAMBI; Wnt signaling pathway; Tumor; Obesity; Embryo differentiation

基金项目: 广西自然科学基金(编号: 2016JJA140305); 广西高校大学生创新创业计划项(编号: 201810601004)

通讯作者: 秦胜花, 主任医师, E-mail: 1197844669@qq.com

- [21] 欧阳朝祐, 翟爱琴, 王丽娜. 跨上皮快速角膜交联术治疗圆锥角膜的 1 年期疗效观察[J]. 临床眼科杂志, 2019, 27(5): 390-393.
- [22] 黄金荣, 万春泓, 王雪林, 等. 板层角膜移植术联合快速角膜胶原交联治疗难治性真菌性角膜溃疡[J]. 国际眼科杂志, 2019, 19(11): 1955-1958.
- [23] 郑春晖, 安阳, 吴曦, 等. FS-LASIK 联合快速角膜胶原交联术矫正高度近视的疗效观察[J]. 国际眼科杂志, 2019, 19(7): 1201-1204.
- [24] HAFEZI F, RANGLEMAN JB. PACK-CXL: defining CXL for infectious keratitis [J]. J Refract Surg, 2014, 30(7): 438-439.
- [25] SAID DG, ELALFY MS, GATZIOUFAS Z, et al. Collagen cross-linking with photoactivated riboflavin (PACK-CXL) for the treatment of advanced infectious keratitis with corneal melting [J]. Ophthalmology, 2014, 121(7): 1377-1382.
- [26] VAJPAYEE RB, SHAFI SN, MAHARANA PK, et al. Evaluation of corneal collagen cross-linking as an additional therapy in mycotic keratitis [J]. Clin Exp Ophthalmol, 2015, 43(2): 103-107.
- [27] SHARON SSW, CHANT CY, WONGI YH, et al. Early epithelial complications of accelerated trans-epithelial corneal crosslinking in treatment of keratoconus: a case series [J]. Int Ophthalmol, 2018, 38(6): 2635-2638.
- [28] MÜLLER PHILIPP L, LOEFFLER KARIN U, MESSMER E, et al. Histological corneal alterations in keratoconus after crosslinking-expansion of findings [J]. Cornea, 2020, 39(3): 333-341.
- [29] OMARY R, SHEHADEH-MASHOR R. Late onset of persistent, deep stromal haze after corneal cross-linking in a patient with keratoconus [J]. Can J Ophthalmol, 2017, 52(2): e81-e83.
- [30] LAZARIDIS A, TSAMASSIOTIS S, DROUTSAS K, et al. Revisiting the safety of the corneal collagen crosslinking procedure: evaluation of the effect of ultraviolet a radiation on retinal function and structure [J]. Cornea, 2020, 39(2): 237-244.
- [31] SHETTY R, KAWERI L, NUIJTS RM, et al. Profile of microbial keratitis after corneal collagen cross-linking [J]. Bio Med Res Int, 2014, 2014: 340509.
- [32] THEURING A, SPOERL E, PILLUNAT LE, et al. Corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet-A light in progressive keratoconus. Results after 10-year follow-up [J]. Ophthalmologie, 2015, 112(2): 140-147.
- [33] 朱小敏, 杨松霖, 乔静, 等. 京尼平角膜交联的长期安全性初步研究 [J]. 眼科新进展, 2015, 35(1): 5-9.
- [34] 乔静, 白静, 荣蓓, 等. 京尼平交联治疗兔大泡性角膜病变的初步研究 [J]. 国际眼科杂志, 2017, 17(5): 797-801.

(收稿日期: 2020-07-30)