

人工角膜使病人重见光明

楚辞 21301050264 临床医学（8年制）

一、角膜结构与角膜盲

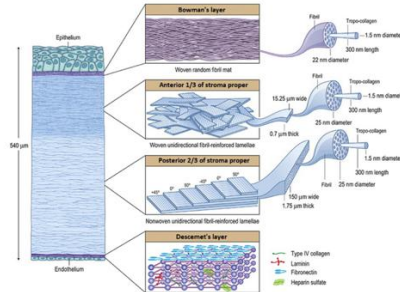
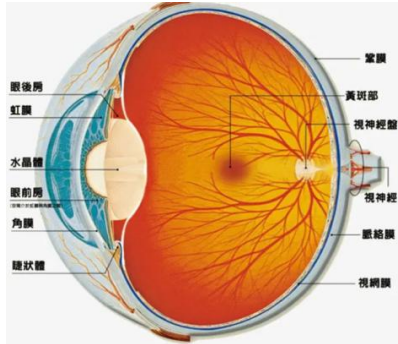


Fig. 1. The hierarchical structure of the cornea. Reprinted with permission from Elsevier (Levin et al., 2011).

（眼球&角膜结构示意图）

角膜是位于眼球壁前端 1/6 无血管的透明纤维膜，由外部的鳞状上皮细胞层、中间的结缔组织基质层以及最里面的柱状内皮细胞层组成，无色透明。有丰富的感觉神经，任何微小刺激皆能引发疼痛流泪，非常敏感。

角膜曲度很大，有折光的能力，提供了三分之二的屈光力，若是曲度不均匀，就会引起折光异常，即俗称的“散光”。“屈光”指对平行光线的光路改变，外界的光线经过眼的屈光系统后，集合在视网膜上成像，再由此发出神经冲动传达到大脑视觉中枢产生视觉。因此角膜对于人的视觉系统来说是十分重要的。

由于角膜直接与外界接触，易受感染和损伤，会引发很多疾病，比如角膜炎症（包括感染性和非感染性）、角膜肿瘤（多位于角膜边缘，以良性皮样瘤和恶性原位癌较为常见）、角膜变性（老年人多发）。同时还有植物、碎石、火药爆炸、锐器受伤等等因素，会导致角膜穿孔进而影响到视力。在我国，角膜盲是仅次于白内障的第二大致盲性眼病¹，而其中感染性角膜疾病是最主要的致盲因素。

我国目前角膜盲的患者数量在四百多万，每年都会新增十几万病例。想要重见光明，就只能通过角膜移植的方式。然而国内一年开展的角膜移植手术只有四千例左右²，大量患者只能被动地等待角膜的捐献，角膜供体十分缺乏。故而，仅仅靠供体材料开展手术帮助视盲患者重返光明是不够的。

二、人工角膜支架的原理与运用

¹ 高华, 陈秀念, 史伟云. 我国盲的患病率及主要致盲性疾病状况分析. 中华眼科杂志 2019; 55 (8) :625-628

² 第二次全国残疾人抽样调查领导小组. 中华人民共和国国家统计局. 2006 年第二次全国残疾人抽样调查主要数据公报. 中国康复理论与实践. 2006, 12: 1.

多年以来科学家们一直在致力于研究天然生物材料作为组织工程角膜的支架。组织工程角膜是由种子细胞、支架材料及其调控微环境组成，在植入后，支架可充当细胞质，等待种子细胞生常发育。对于良好的支架材料，有如下要求：该材料透明；生物相容性好；有机械强度。

目前常用于组织工程人工角膜的天然生物材料有：羊膜、脱细胞角膜、胶原材料、蚕丝等等³。其中羊膜是胎膜的内层，有透明性，可以很好地应用于眼表，在动物实验中没有观察到明显的炎症和免疫排斥，具有良好的前景。而脱细胞角膜则是从动物角膜中取样培养，保留角膜基质成分，现在应用较多的是猪角膜蛋白，术后效果较好，多用于小缺损的角膜手术中。胶原材料也是角膜支架的一种材料，因为角膜基质层的主要成分是胶原，目前市面上有很多纯化的胶原可供购买重组，有多种组成方式。此外，还有蚕丝（丝素蛋白）材料，具有良好的生物相容性和光学特性，易于塑造形状，但是细胞附着能力差，还需要进一步的研究改善。

三、人工角膜支架的局限与未来发展

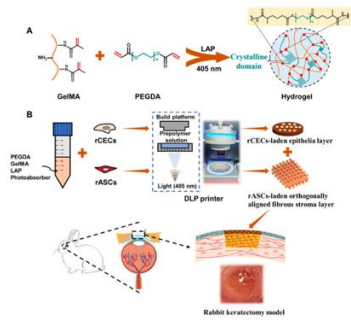
上文所说的羊膜、胶原材料、蚕丝等材料，都存在着缺乏填补手术时需要的机械强度和附着能力差的问题⁴，难以承受手术中的缝合操作。并且目前临床上应用于人体的案例比较少，多数是动物实验，因而对于临床人体的治疗效果还是未知的，在未来应该会更加注重于这一方面，加强支架的机械强度从而更为广泛地运用于手术中是一大重要课题。

相应地，学者引入了 3D 打印技术建造人工支架，利用数字光处理印刷的长链聚乙二醇二丙烯酸酯 PEGDA-甲基丙烯酸明胶 GelMA 水凝胶支持细胞的粘附、增殖和迁移，同时表现出高透光率，以及适当的膨胀度。3D 打印角膜支架的微观结构和精确定位的上皮层和基质层细胞的协同作用，提供了强大的手术可操作性。⁵

³ 陈娜,石栋,赵江月. 构建组织工程人工角膜的天然生物材料的研究进展[J]. 国际眼科杂志,2022,22(1):44-48. DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2022.1.08.

⁴ 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

⁵ He, B., Wang, J., Xie, M., Xu, M., Zhang, Y., Hao, H., Xing, X., Lu, W., Han, Q., & Liu, W. (2022). 3D printed biomimetic epithelium/stroma bilayer hydrogel implant for corneal regeneration. *Bioactive Materials*, 17, 234–247. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2022.01.034>



(3D 打印流程图)

三、角膜再生技术的原理和发展方向

上文说到，科学家已研制出具有角膜基本功能的装置，但是结构功能都不完整，运用于在人体上的手术也很少。由于这些限制，研究者从另一条路开始探索，即角膜再生技术，研究不同的角膜层（上皮层、基质层、内皮层）等组织工程。这与前文所提到的生物材料不一样，人体的多能干细胞、上皮干细胞、间充质干细胞和神经嵴来源干细胞等是角膜再生最有潜力的原材料，可以与天然生物材料的合成支架一起结合使用，增强再生疗效。

根据报道⁶，角膜边缘上皮干细胞可以在体外扩增，形成上皮细胞片，然后再移植到受损区域，使受伤的角膜再生。许多研究集中在使用其他来源非角膜上皮的干细胞，如口腔黏膜，骨髓，脂肪组织等等，干细胞可使用于角膜表面再生，不仅有能力分化为具有角膜上皮细胞特征的细胞，还能分泌增强角膜上皮细胞再生因子。⁷

至于体外培养角膜内皮细胞，也有着很大的潜力，研究者们使用双重培养基，加入小分子的凋亡途径阻断剂，增加细胞的活力并减少氧化应激，在 2018 年，Kinoshita 及其同事报告了使用原代培养的角膜内皮细胞成功恢复了大泡性角膜病变患者的视力⁸，证明了初代培养的角膜内皮细胞的治疗潜力。

而针对角膜基质的再生，目前很多研究都聚焦于水凝胶方法，比如使用自由基聚合制备三维水凝胶⁹，能够促进愈合过程中的角质细胞迁移，改进了细胞的粘附力。凝胶中的丝纤维蛋白会促进细胞增殖，并增加糖胺聚糖的沉积和角质细胞基因的表达，这项研究有利于角膜再生治疗。

四、结语

⁶ Rama, P., Ferrari, G., Pellegrini, G., 2017. Cultivated limbal epithelial transplantation. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 28, 387–389

⁷ Yazdanpanah, G., Jabbehdari, S., Djalilian, A.R., 2019. Emerging approaches for ocular surface regeneration. *Curr. Ophthalmol. Rep.* 7, 1–10

⁸ Kinoshita, S., Koizumi, N., Ueno, M., Okumura, N., Imai, K., Tanaka, H., Yamamoto, Y., Nakamura, T., Inatomi, T., Bush, J., Toda, M., Hagiya, M., Yokota, I., Teramukai, S., Sotozono, C., Hamuro, J., 2018. Injection of cultured cells with a ROCK inhibitor for bullous keratopathy. *N. Engl. J. Med.* 378, 995–1003. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1712770>.

⁹ Bhattacharjee, P., & Ahearne, M. (2022). Silk fibroin based interpenetrating network hydrogel for corneal stromal regeneration. *International Journal of Biological Macromolecules.* <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.11.021>

不论是用天然的生物材料制作支架，还是探索角膜细胞再生，这类生物技术还处在蓬勃发展的阶段，虽然已经有了一些成功的报道，但从基础研究走向临床手术的案例比较少，仍存在许多突破点。期待有朝一日，这一项生物技术能够变得更加成熟，有着更为配套的政策规范，为中国乃至全世界的因角膜病致盲的患者带来希望，重见光明。