

# 持续性角膜上皮缺损的发病机制和诊疗新进展

林铁柱

引用: 林铁柱. 持续性角膜上皮缺损的发病机制和诊疗新进展. 国际眼科杂志 2022;22(6):955-959

基金项目: 辽宁省自然科学基金 (No.2020-MS-360); 沈阳市科技项目 (No.20-205-4-063)

作者单位: (110000) 中国辽宁省沈阳市, 何氏眼科医院  
作者简介: 林铁柱, 男, 博士研究生, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 玻璃体、视网膜疾病。

通讯作者: 林铁柱. 360970814@qq.com

收稿日期: 2022-03-03 修回日期: 2022-04-27

## 摘要

角膜单纯疱疹病毒感染、角膜移植术后及糖尿病患者眼内手术后, 可发生持续性角膜上皮缺损 (persistent corneal epithelial defect, PED)。尽管其发病率不高, 但若处理不当, 可引起严重后果, 如继发引起角膜感染或加重、基质溃疡、穿孔、瘢痕甚至视力丧失。PED 的致病原因多样, 可由多种机制介导。在临床上, 即使对 PED 进行了积极的治疗, 角膜上皮仍可能难以愈合, 在治疗中具有一定挑战性。目前, 对于 PED 的治疗, 标准治疗方法主要包括使用绷带镜和人工泪液, 旨在为角膜上皮层提供屏障保护; 而新型治疗方法主要针对上皮再生和角膜神经重新支配; 此外, 近年来还涌现了一些有潜在治疗价值的药物和方法。在这篇综述中, 我们讨论了 PED 的流行病学、病因、诊断和治疗, 重点介绍了一些新型治疗方法及研究进展。

**关键词:** 持续性角膜上皮缺损; 生长因子; 临床治疗; 治疗进展

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2022.6.14

## New progress in pathogenesis and diagnosis in the treatment of persistent corneal epithelial defect

Tie-Zhu Lin

**Foundation items:** National Science Foundation of Liaoning Province (No.2020-MS-360); Shenyang Science and Technology Bureau (No.20-205-4-063)

He Eye Specialist Hospital, Shenyang 110000, Liaoning Province, China

**Correspondence to:** Tie-Zhu Lin. He Eye Specialist Hospital, Shenyang 110000, Liaoning Province, China. 360970814@qq.com

Received: 2022-03-03 Accepted: 2022-04-27

## Abstract

• Persistent corneal epithelial defect (PED) can occur after corneal herpes simplex virus infection, corneal transplantation, and intraocular surgery in diabetic patients. Although the incidence is not high, it can cause

serious consequences if not properly managed, such as corneal infection or exacerbation, stromal ulcers, perforation, scarring, and even loss of vision. The pathogenic causes of PED are diverse and can be mediated by multiple mechanisms. In clinical practice, even with aggressive treatment, the corneal epithelium in PED eyes is difficult to heal and presents a challenge for treatment. At present, the standard treatment for PED management mainly includes the use of bandage soft contact lenses and artificial tears, aiming at the barrier protection for the corneal epithelium. The new treatment mainly focuses on epithelial regeneration and corneal nerve re-innervation. In addition, several drugs and methods with potential therapeutic value have emerged in recent years. In this review, we talk about how are the PEDs spread, what causes them, how are they diagnosed and how are they treated. We also talk about some new therapies and research process.

• **KEYWORDS:** persistent corneal epithelial defect; growth factor; clinical therapy; therapy progress

**Citation:** Lin TZ. New progress in pathogenesis and diagnosis in the treatment of persistent corneal epithelial defect. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022;22(6):955-959

## 0 引言

角膜上皮由多层细胞组成, 包括表层的鳞状细胞、中间层的翼状细胞和基底层的柱状细胞。角膜上皮通过相邻细胞间的紧密连接, 起到屏障保护作用。角膜上皮损伤会继发感染、基质溃疡、穿孔, 并可能形成瘢痕, 导致视力严重下降<sup>[1-3]</sup>。角膜受伤后, 正常情况下上皮组织会经历 7~14d 的积极修复过程, 其中包括高度调节的级联生长因子、细胞信号、增殖、迁移、细胞外基质重塑, 最终静止或凋亡<sup>[2,4]</sup>。只有重新上皮化, 基质才能通过锚定于原纤维的半桥粒与再生的上皮层黏附。角膜损伤在标准的支持治疗下, 14d 内仍然无法再上皮化和愈合, 则定义为持续性角膜上皮缺损 (persistent corneal epithelial defect, PED)<sup>[2-3]</sup>。若不及时治疗, PED 会导致严重的并发症, 包括感染和视力下降。本文将对 PED 的流行病学、病因、诊断和治疗进展进行讨论。

## 1 流行病学

PED 的发生率尚无准确数据报道。在美国, PED 每年的发病不到 20 万例, 因此可将 PED 归类为一种相对少见的疾病<sup>[5]</sup>。眼单纯疱疹病毒感染、角膜移植术后及糖尿病玻璃体切割术后均可发生 PED。在美国, 眼部单纯疱疹每年的发病率约为 21 例/10 万, 角膜移植术后 PED 的发病率约为 7558 例/年, 糖尿病玻璃体切除术后 PED 的发病率约为 2480~5257 例/年。此外, 约 47%~64% 的糖尿病患者存在相关角膜病变, 这会增加上皮缺损的风险<sup>[5]</sup>。

## 2 角膜上皮的再生修复

细胞迁移、增生及分化贯穿着角膜上皮修复的全过程:(1)上皮细胞损伤后,邻近的上皮细胞会发生迁移直至单层细胞覆盖缺损区域;(2)覆盖完全后,细胞会发生增生来恢复角膜厚度;(3)伤后数周,上皮细胞逐渐开始分化使角膜上皮分层恢复正常。在角膜上皮修复过程中,多种因子发挥着重要的调节作用。表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)介导细胞增生和迁移,促进上皮细胞和基质成纤维细胞合成核酸,并刺激上皮细胞产生细胞外基质蛋白和纤连蛋白。还有其他一些生长因子、基质和降解蛋白及受体也参与了角膜上皮的愈合。例如,基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)、组织蛋白酶和纤溶酶原经生长因子调控,通过改变黏附的交互和细胞外基质,在角膜愈合和组织重塑中发挥着重要作用<sup>[4]</sup>。在角膜上皮伤口愈合的过程中,组织会释放肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor alpha, TNF- $\alpha$ )和白介素-1(interleukin-1, IL-1)等炎症细胞因子,角膜基质细胞会对IL-1发生反应,产生肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)和角膜基质细胞生长因子等,这些生长因子会影响上皮细胞的迁移和增生。胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)和转化生长因子(transforming growth factor, TGF)可调节基质细胞和上皮细胞的分化和生长。血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)可调节角膜基质细胞的迁移和增生。此外,胸腺素 $\beta$ 4(thymosin- $\beta$ 4, T $\beta$ 4)在角膜上皮伤口愈合的过程中有促进再上皮化和介导上皮迁移的作用。神经生长因子(nerve growth factor, NGF)在营养支持、角膜感觉、泪膜维持等方面发挥着重要作用<sup>[4]</sup>。此高度调节过程的任一环节发生异常都可能导致角膜愈合延迟。

## 3 发病机制与危险因素

正常的角膜创面愈合过程可能会因上皮黏连缺陷、角膜缘干细胞缺乏、炎症、神经营养不良、机械因素及特发性和遗传性疾病而中断。

**3.1 上皮细胞黏附缺陷** 基底上皮细胞通过半桥粒和纤维连接黏附在基底膜上,上皮黏连或基底膜缺陷可导致PED的发生风险增加<sup>[2]</sup>。反复的角膜侵蚀可导致MMP过量生产,破坏基底膜及与上皮间的纤维连接,导致PED发生。上皮基底膜营养不良(epithelial basement membrane dystrophy, EBMD)可形成不规则的基底膜层并延伸至上皮内,导致基底膜缺陷和继发黏连。局部麻醉剂可干扰上皮细胞的迁移,并干扰上皮和基底膜之间的半脂体黏附机制。Salzmann结节样变性、带状角膜病变、大疱性角膜病变、维生素A缺乏及瘢痕形成的角膜变性均可导致PED,这些都是由于角膜上皮异常基底膜的形成和黏附机制的缺陷<sup>[2]</sup>。

**3.2 角膜缘干细胞缺乏** 角膜缘干细胞的分化及上皮细胞的迁移是角膜上皮损伤后组织再生的关键。角膜缘干细胞缺乏常会导致上皮再生能力丧失、基质溶解、瘢痕化、持久性上皮缺损、角膜结膜化和新生血管化<sup>[6]</sup>。碱液、家用清洁剂和肥料引起的碱性化学烧伤是角膜缘干细胞缺乏的常见原因<sup>[7]</sup>。一些遗传性疾病也可存在角膜缘干细胞缺乏和基底膜黏附机制异常,从而引起PED,包括无虹膜和角膜、基质和上皮基底膜营养不良等<sup>[2]</sup>。

**3.3 炎症** 一些细胞因子,如TNF- $\alpha$ 和IL-1,可介导炎

症,诱导角膜细胞分泌生长因子,促进上皮细胞增殖和迁移。这些生长因子还可促进蛋白酶的合成,例如MMP和趋化因子,这些趋化因子可刺激基质重塑,但若合成过度,基质反而会发生溶解。在一些疾病中,TNF- $\alpha$ 、IL-1和其他一些炎症细胞因子的过度活跃会破坏角膜伤口愈合,从而引起PED,包括干燥性角结膜炎、酒糟鼻、感染性角膜炎、自身免疫性疾病、Sjögren综合征、黏膜类天疱疮、Stevens-Johnson综合征、移植物抗宿主病、周围溃疡性角膜炎、Mooren溃疡和类风湿性关节炎等<sup>[2]</sup>。

**3.4 神经因素** 角膜接受来自三叉神经眼支的感觉支配和神经营养因子,是人体神经支配最密集的组织之一<sup>[8]</sup>。三叉神经的损伤会导致神经营养性PED,使角膜敏感度下降。此外,三叉神经的损伤还会引起眨眼频率降低,泪液和睑板腺分泌减少,会进一步加重上皮损伤。角膜神经支配的缺失还可导致角膜组织变性,其中上皮细胞最容易受到影响,会进一步发生上皮缺损和愈合不良<sup>[8]</sup>。角膜去神经支配会使上皮细胞代谢和增殖降低,会进一步引起上皮层的功能障碍。角膜神经损伤的常见原因包括有糖尿病、严重的干眼综合征、疱疹性角膜炎、麻醉药滥用、创伤或手术导致的神经损伤<sup>[2,8]</sup>。

**3.5 机械因素** 反复的眼表擦伤会导致上皮干细胞的耗竭。我们知道,上皮修复需要上皮细胞的不断再生,如果上皮细胞的缺失超过了角膜缘干细胞的愈合能力,便会发生PED。常见的机械性损伤原因包括外翻性角膜暴露、内翻、倒睫、睑痉挛、假膜或软骨瘢痕等。严重的干眼也可促使PED发生,一般是由于Stevens-Johnson综合征泪膜中的黏蛋白缺乏或Sjögren综合征的泪腺损伤<sup>[5]</sup>。此外,疱疹感染、干眼或炎症也会导致眼睑异常,进一步发生机械性角膜刺激<sup>[2]</sup>。

## 4 诊断

普通的角膜上皮缺损一般会在7~10d内修复,而PED则是在标准的支持治疗下,角膜上皮在2wk后仍无法愈合<sup>[4]</sup>。一般使用荧光染色来评估PED的大小、位置和深度<sup>[9]</sup>。若伤口较深,上皮和基质需要较长的时间吸收荧光素以显示PED。根据PED的病因不同,患者还可能存在前房炎症、眼睑异常或角膜感觉减退等体征。此外,对于PED还需要了解患者的全身病史,如既往疱疹感染、糖尿病、免疫系统紊乱等。

## 5 治疗

PED除了导致患者视力下降及眼表不适,还会进一步导致基质层感染、前基质瘢痕化、溶解、新生血管形成、溃疡、穿孔甚至严重的视力丧失<sup>[5]</sup>。因此,对PED需积极进行治疗,避免继发并发症。PED的管理很复杂,病因不同治疗方案也会不同。PED的主要治疗目的是保护上皮细胞,使其正常分化、迁移、增殖和再生。由于PED的病情复杂,此类患者必须密切观察,以确保治疗有效。

**5.1 标准方法** PED的治疗,第一步需考虑疾病的可能病因及临床表现。例如,对于神经营养性角膜病变(neurotrophic keratopathy, NK),可以局部使用NGF治疗;存在糖尿病性角膜病变的患者需注重糖尿病管理;对于疱疹性角膜炎,可以用抗病毒和皮质类固醇类药物进行治疗;若角膜缘干细胞缺乏,则需进行角膜缘干细胞手术移植<sup>[3]</sup>。PED的标准管理是一个循序渐进的策略,从保守治疗开始,逐步进行内科或外科治疗,可采用的方法包括润滑眼液、绷带镜(bandage soft contact lense, BCL)、泪小

点栓、角膜清创术和睑缘缝合术等。起初,可以使用不含防腐剂的人工泪液和眼药膏润滑眼表,1~2次/小时<sup>[1]</sup>。局部使用眼药必须要考虑到 PED 的医源性因素:苯扎氯铵、局部氨基糖苷类药物(如庆大霉素、妥布霉素)和万古霉素眼液均可能破坏角膜上皮,停用这些药物可能会让角膜上皮细胞再生<sup>[1]</sup>。

因泪液中含有多种生长因子,如 EGF、TGF、碱性成纤维细胞生长因子、HGF、降钙素相关基因肽、纤连蛋白、维生素 A 和 C 等,这些因子有助于角膜伤口愈合,因此可通过泪小点栓增加泪液的眼表保留来修复角膜伤口<sup>[10]</sup>。但需避免同时使用有角膜毒性的药物,因为泪小点栓也会让此类药物保留于眼表,会使 PED 病情加重。BCL 可以保护受损的上皮细胞,使其免受眨眼产生的机械性损伤,从而促使上皮再生。如果角膜基质受损,角膜愈合可能需要数周时间,应同时使用无防腐剂的润滑眼液和广谱抗生素眼液,以降低感染性角膜炎的风险<sup>[11]</sup>。对于 NK 患者,因其角膜敏感性较低和存在较高的感染进展风险,需要持续观察。

角膜清创术和眼睑缝合术是较有效的两种手术方法,可以治疗大多数的 PED。对创面边缘愈合不良的角膜上皮组织进行手术清创,可使新的上皮细胞迁入伤口以修复角膜。眼睑缝合术的目的是减少角膜暴露面积,有一种有效的改良术式,称为临时拉绳式眼睑缝合术,其不仅可以达到闭合眼睑的目的,还可进行角膜检查和药物输送。其他还有一些眼睑闭合方法,包括使用 A 型肉毒素和医疗塑料胶带等<sup>[12]</sup>。

在 PED 的标准治疗中,还可使用一些药物,包括口服四环素、预防性局部使用抗生素和类固醇类药物等。口服四环素可抑制胶原溶解活性,抑制炎症介质产生 MMP。使用 BCL 或进行侵袭性操作时,需要预防性局部使用抗生素。类固醇类药物的应用存在一些争议,尽管其具有抗炎和免疫抑制效应,但也可能导致组织破坏、基质溶解和细菌性角膜炎风险的增加<sup>[13]</sup>。因此,在临床实践中,需综合考量患者的病情特点,包括致病原因、炎症程度及感染情况,对类固醇类药物进行酌情应用。有研究认为糖皮质激素可有效治疗疱疹性角膜炎、Stevens-Johnson 综合征和特应性角结膜炎引起的 PED<sup>[3]</sup>。

**5.2 难治性 PED 的治疗** 若标准管理无效,进一步治疗可以选择羊膜移植、使用血清或全血衍生产品。羊膜中含有多种生长因子、蛋白酶抑制剂和蛋白质等,其可以为角膜再上皮化提供支架、减少血管形成、具有抗炎特性、促进角膜伤口愈合<sup>[1,14]</sup>。临床上可以通过纤维蛋白黏合或缝合将羊膜固定在 BCL 下方。血清中含有多种生长因子,包括维生素 A、维生素 E、EGF、TGF- $\beta$ 、PDGF、IGF、NGF、P 物质、免疫球蛋白、纤维连接蛋白等。因此,自体血清滴眼液可促进角膜上皮再生,可将自体血清稀释 20% 或 50% 制成眼液,每 3h 1 次<sup>[15-16]</sup>,其有效性在一些研究中得到证实<sup>[17-18]</sup>。在最近一项研究中,应用 20% 自体血清治疗 34 眼 PED,有效率达 73.5%<sup>[19]</sup>。还有研究发现,使用有机硅-水凝胶软性角膜接触镜联合自体血清滴眼液可以有效治疗 PED 并预防角膜基质溶解<sup>[15-16,20]</sup>。对于一些存在感染和系统性疾病的患者,可选用全血衍生产品来代替自体血清,如脐带血清和富含血小板的纤维蛋白眼液<sup>[1]</sup>。但全血衍生产品存在一定局限性,包括运输风险和成本较高等<sup>[21]</sup>。硬性接触镜具有高透氧性、润滑和保护角膜上皮的

的优点,也可用于 PED 的治疗<sup>[22]</sup>。此外,还有一种眼表生态系统替代假体(prosthetic replacement of the ocular surface ecosystem, PROSE),其可以在夜间促进角膜愈合<sup>[23]</sup>,但存在并发细菌性角膜炎的风险,需要预防性使用抗生素<sup>[22-23]</sup>。

当角膜缘干细胞受损时,可以进行干细胞移植来帮助上皮再生<sup>[24]</sup>。在一些重度 PED 病例,如广泛碱烧伤,若穿孔风险较高可进行穿透性或板层角膜移植术<sup>[25]</sup>。对于多次角膜移植失败的患者,可行 Boston 人工角膜移植<sup>[26]</sup>。激光治疗性角膜切除术也可能有些帮助,激光作用于基底膜和 Bowman 层可增强上皮黏附<sup>[2,27]</sup>,同时还可以治疗屈光不正<sup>[2]</sup>。

**5.3 新型治疗方法** 塞奈吉明(Cenegermin)滴眼液是一种重组人神经生长因子滴眼液,已被 FDA 批准用于治疗 NK,其可以修复角膜的感觉和敏感性,诱导角膜愈合,促进泪液分泌,发挥免疫调节作用,并在伤后感觉和交感神经的再生中发挥作用<sup>[28]</sup>。最近有研究发现,塞奈吉明滴眼液联合 BCL 治疗 NK,除了可以改善角膜敏感度,67% 的 PED 患者角膜创面完全愈合<sup>[29]</sup>。另有一项针对 NK 的长期回顾性治疗研究,发现塞奈吉明滴眼液的疗效可以持续长达 48mo<sup>[30]</sup>。

修复 NK 的角膜神经还可以通过神经移植手术来实现,可将对侧三叉神经的眼支转移到角膜缘细胞,通过旁分泌机制介导角膜神经再生<sup>[31]</sup>,重新支配角膜基质和基底膜<sup>[32-33]</sup>。有一项研究对 6 例无角膜感觉的患者进行了角膜神经移植,发现术后角膜神经功能均得到了恢复<sup>[34]</sup>。

基质再生剂(regenerating agent, RGTa)是一种聚合物,其模仿硫酸乙酰肝素绑定在细胞外基质蛋白,为生长因子的绑定提供脚手架以促进角膜愈合<sup>[35-36]</sup>。在一项 21 例 PED 患者的治疗研究中,局部应用 RGTa 被证实有效<sup>[37]</sup>。

IGF-1 可通过诱导角膜上皮细胞迁移和增殖促进 PED 愈合。此外,IGF-1 还可刺激角膜缘细胞中 IGF 受体的表达,促进角膜缘干细胞的分化<sup>[38]</sup>。局部应用 IGF-1 联合 P 物质可通过刺激角膜上皮细胞迁移、角膜缘细胞分化和神经再生,改善 NK 患者的角膜上皮缺损<sup>[5,39]</sup>。有研究针对糖尿病玻璃体切割术中刮除角膜上皮的,术后局部应用胰岛素(滴眼液或结膜下注射),发现胰岛素可促进角膜上皮愈合<sup>[40-42]</sup>。最近还有一项对比研究,发现胰岛素滴眼液(1IU/mL)治疗 PED 比自体血清滴眼液(20%)更有效<sup>[43]</sup>。

**5.4 潜在治疗方法** EGF 是一种单链低分子多肽,由 53 个氨基酸残基组成,对角膜创面修复有促进作用,涉及多个途径:(1) EGF 可刺激外周上皮细胞和基质成纤维细胞增殖,促进纤连蛋白合成,同时趋化上皮细胞和基质细胞,通过促进细胞外基质蛋白的合成来修复角膜上皮;(2) EGF 诱导的核因子  $\kappa$ B p50 和 CTCF 蛋白也参与了角膜创面修复<sup>[44]</sup>;(3) EGF 的修复作用还涉及磷脂酶 D 的激活和 PAX6 表达的下调<sup>[45]</sup>。

白蛋白是血清和泪液中的主要蛋白质成分,其在泪液中的浓度为 10~12mg/mL。因为自体血清在眼表疾病的积极作用,所以一直认为白蛋白在角膜溃疡和上皮缺损等眼表疾病中有潜在治疗价值<sup>[46]</sup>。常见的羊膜衍生产品包括羊膜衍生的干性基质(amniotic membrane-derived dry matrix, AMDDM)和羊膜萃取滴眼液(amniotic membrane

eye drops, AMEED),可用于治疗一些严重的眼部组织损伤。有研究发现 AMDDM 治疗不同病因 PED 的完全治愈率达 50%以上<sup>[47]</sup>。AMEED 含有多种生长因子,具有促生长和抗炎特性。一些研究已经证实 AMEED 在眼表烧伤、溃疡和上皮损伤中的疗效<sup>[48]</sup>。最近一项 II 期多中心临床试验,用 ST266(一种 AMEED)治疗难治性 PED,发现 28d 的完全治愈率达 41.7%<sup>[49]</sup>。由此看来,AMDDM 和 AMEED 似乎均是很有前景的 PED 治疗方法。

Tβ4 可刺激角膜上皮细胞再生和增殖,同时具有抗炎作用<sup>[1]</sup>,其可以干扰介导炎症转录因子的合成,如活化 B 细胞的核因子 κ-轻链增强子和 TNF-α<sup>[1,50]</sup>,因此有望应用于 PED 的治疗<sup>[51]</sup>。

Nexagon 是一种反义寡核苷酸,可下调 connexin43 蛋白的表达<sup>[52]</sup>,具有减轻水肿和炎症、促进细胞增殖的能力,在治疗严重眼部烧伤和上皮缺损方面具有潜力<sup>[1,50]</sup>。

## 6 总结与展望

本文讨论了 PED 的流行病学、病因、诊断和治疗。需要知道,尽管 PED 并不常见,但若不及时进行治疗,则可能导致基质瘢痕、穿孔、继发感染、溃疡,甚至完全失明。标准治疗主要包括 BCL 和人工泪液,旨在为上层提供屏障保护,而新型治疗方法主要针对上皮再生和角膜神经重新支配。尽管近年来涌现了一些有潜在治疗价值的药物和方法,包括 EGF、IGF-1、白蛋白、RGTA、AMDDM 和 AMEED 等,但 PED 的治疗和管理仍然面对巨大挑战。不断更新干预措施、进行逐步管理可以有效帮助这些患者实现角膜再上皮化。

## 参考文献

- 1 Katzman LR, Jeng BH. Management strategies for persistent epithelial defects of the cornea. *Saudi J Ophthalmol* 2014;28(3):168-172
- 2 Vaidyanathan U, Hopping GC, Liu HY, et al. Persistent Corneal Epithelial Defects: A Review Article. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol* 2019;8(3):163-176
- 3 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
- 4 Ljubimov AV, Saghizadeh M. Progress in corneal wound healing. *Prog Retin Eye Res* 2015;49:17-45
- 5 Wirostko B, Raffi M, Sullivan DA, et al. Novel therapy to treat corneal epithelial defects: a hypothesis with growth hormone. *Ocul Surf* 2015;13(3):204-212.e1
- 6 Ahmad S. Concise review: limbal stem cell deficiency, dysfunction, and distress. *Stem Cells Transl Med* 2012;1(2):110-115
- 7 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
- 8 Sacchetti M, Lambiase A. Neurotrophic factors and corneal nerve regeneration. *Neural Regen Res* 2017;12(8):1220-1224
- 9 Ahmed F, House RJ, Feldman BH. Corneal abrasions and corneal foreign bodies. *Prim Care* 2015;42(3):363-375
- 10 Tuli SS, Schultz GS, Downer DM. Science and strategy for preventing and managing corneal ulceration. *Ocul Surf* 2007;5(1):23-39
- 11 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
- 12 Mimouni M, Liu ES, Din N, et al. Tape splint tarsorrhaphy for persistent corneal epithelial defects. *Am J Ophthalmol* 2022; 237: 235-240

- 13 Hossain P. The corneal melting point. *Eye (Lond)* 2012;26(8):1029-1030
- 14 Malhotra C, Jain AK. Human amniotic membrane transplantation: different modalities of its use in ophthalmology. *World J Transplant* 2014;4(2):111-121
- 15 Lee YK, Lin YC, Tsai SH, et al. Therapeutic outcomes of combined topical autologous serum eye drops with silicone-hydrogel soft contact lenses in the treatment of corneal persistent epithelial defects: a preliminary study. *Cont Lens Anterior Eye* 2016;39(6):425-430
- 16 Wang WY, Lee YK, Tsai SH, et al. Autologous serum eye drops combined with silicone hydrogen lenses for the treatment of postinfectious corneal persistent epithelial defects. *Eye Contact Lens* 2017;43(4):225-229
- 17 Jeng BH, Dupps WJ Jr. Autologous serum 50% eyedrops in the treatment of persistent corneal epithelial defects. *Cornea* 2009;28(10):1104-1108
- 18 Noble BA, Loh RSK, MacLennan S, et al. Comparison of autologous serum eye drops with conventional therapy in a randomised controlled crossover trial for ocular surface disease. *Br J Ophthalmol* 2004;88(5):647-652
- 19 Özbek - Uzman S, Yalnız - Akkaya Z, Şingar Özdemir E, et al. Treatment of persistent epithelial defects with single-dose autologous serum eye drops. *Eur J Ophthalmol* 2021;11206721211048372
- 20 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
- 21 Soni NG, Jeng BH. Blood-derived topical therapy for ocular surface diseases. *Br J Ophthalmol* 2016;100(1):22-27
- 22 Rosenthal P, Cotter JM, Baum J. Treatment of persistent corneal epithelial defect with extended wear of a fluid-ventilated gas-permeable scleral contact lens. *Am J Ophthalmol* 2000;130(1):33-41
- 23 Lim P, Ridges R, Jacobs DS, et al. Treatment of persistent corneal epithelial defect with overnight wear of a prosthetic device for the ocular surface. *Am J Ophthalmol* 2013;156(6):1095-1101
- 24 Koizumi N, Inatomi T, Suzuki T, et al. Cultivated corneal epithelial stem cell transplantation in ocular surface disorders. *Ophthalmology* 2001;108(9):1569-1574
- 25 Vajpayee RB, Thomas S, Sharma N, et al. Large-diameter lamellar keratoplasty in severe ocular alkali burns. *Ophthalmology* 2000;107(9):1765-1768
- 26 Sejpal K, Yu F, Aldave AJ. The Boston keratoprosthesis in the management of corneal limbal stem cell deficiency. *Cornea* 2011;30(11):1187-1194
- 27 Rathi VM, Vyas SP, Sangwan VS. Phototherapeutic keratectomy. *Indian J Ophthalmol* 2012;60(1):5-14
- 28 Labetoulle M, Baudouin C, Calonge M, et al. Role of corneal nerves in ocular surface homeostasis and disease. *Acta Ophthalmol* 2019;97(2):137-145
- 29 Cheung AY, Shah AP, Pierson KL, et al. Use of cenegermin in the presence of bandage contact lenses. *Cornea* 2022;41(1):78-82
- 30 Bruscolini A, Marengo M, Albanese GM, et al. Long-term clinical efficacy of topical treatment with recombinant human nerve growth factor in neurotrophic keratopathy: a novel cure for a rare degenerative corneal disease? *Orphanet J Rare Dis* 2022;17(1):57
- 31 Ting DSJ, Figueiredo GS, Henein C, et al. Corneal neurotization for neurotrophic keratopathy: clinical outcomes and *in vivo* confocal microscopic and histopathological findings. *Cornea* 2018; 37(5):641-646
- 32 Elbaz U, Bains R, Zuker RM, et al. Restoration of corneal sensation with regional nerve transfers and nerve grafts: a new approach to a difficult problem. *JAMA Ophthalmol* 2014;132(11):1289-1295

- 33 Fung SSM, Catapano J, Elbaz U, *et al.* *In vivo* confocal microscopy reveals corneal reinnervation after treatment of neurotrophic keratopathy with corneal neurotization. *Cornea* 2018;37(1):109–112
- 34 Terzis JK, Dryer MM, Bodner BI. Corneal neurotization: a novel solution to neurotrophic keratopathy. *Plast Reconstr Surg* 2009;123(1):112–120
- 35 Utine CA, Engin Durmaz C, Koçak N. Corneal matrix repair therapy with the regenerating agent in neurotrophic persistent epithelial defects. *Int J Ophthalmol* 2017;10(12):1935–1939
- 36 Aifa A, Gueudry J, Portmann A, *et al.* Topical treatment with a new matrix therapy agent (RGTA) for the treatment of corneal neurotrophic ulcers. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(13):8181–8185
- 37 Sevik MO, Turhan SA, Toker E. Topical treatment of persistent epithelial defects with a matrix regenerating agent. *J Ocul Pharmacol Ther* 2018;34(9):621–627
- 38 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
- 39 Nishida T, Chikama TI, Morishige N, *et al.* Persistent epithelial defects due to neurotrophic keratopathy treated with a substance p – derived peptide and insulin-like growth factor 1. *Jpn J Ophthalmol* 2007; 51(6):442–447
- 40 Fai S, Ahem A, Mustapha M, *et al.* Randomized controlled trial of topical insulin for healing corneal epithelial defects induced during vitreoretinal surgery in diabetics. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2017;6(5):418–424
- 41 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
- 42 Diaz-Valle D, Burgos-Blasco B, Gegundez-Fernandez JA, *et al.* Topical insulin for refractory persistent corneal epithelial defects. *Eur J Ophthalmol* 2021;31(5):2280–2286
- 43 Diaz-Valle D, Burgos-Blasco B, Rego-Lorca D, *et al.* Comparison of the efficacy of topical insulin with autologous serum eye drops in persistent epithelial defects of the cornea. *Acta Ophthalmol* 2021[Online ahead of print]
- 44 Wang L, Wu XL, Shi T, *et al.* Epidermal growth factor (EGF) – induced corneal epithelial wound healing through nuclear factor κB subtype – regulated CCCTC binding factor (CTCF) activation. *J Biol Chem* 2013;288(34):24363–24371
- 45 Li T, Lu L. Epidermal growth factor – induced proliferation requires down-regulation of Pax6 in corneal epithelial cells. *J Biol Chem* 2005; 280(13):12988–12995
- 46 Schargus M, Kohlhaas M, Unterlauff JD. Treatment of severe ocular surface disorders with albumin eye drops. *J Ocul Pharmacol Ther* 2015; 31(5):291–295
- 47 Maqsood S, Elsayah K, Dhillon N, *et al.* Management of persistent corneal epithelial defects with human amniotic membrane – derived dry matrix. *Clin Ophthalmol* 2021;15:2231–2238
- 48 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
- 49 Jeng BH, Hamrah P, Kirshner ZZ, *et al.* Exploratory phase II multicenter, open-label, clinical trial of ST266, a novel secretome for treatment of persistent corneal epithelial defects. *Transl Vis Sci Technol* 2022;11(1):8
- 50 Ormonde S, Chou CY, Goold L, *et al.* Regulation of connexin43 gap junction protein triggers vascular recovery and healing in human ocular persistent epithelial defect wounds. *J Membr Biol* 2012;245(7):381–388
- 51 Sosne G, Qiu P, Kurpakus-Wheaton M, *et al.* Thymosin beta4 and corneal wound healing: visions of the future. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1194:190–198
- 52 Naus CC, Giaume C. Bridging the gap to therapeutic strategies based on connexin/pannexin biology. *J Transl Med* 2016;14(1):330