doi: 10.12419/j.issn.1000-4432.2023.04.04
View this article at: https://dx.doi.org/10.12419/j.issn.1000-4432.2023.04.04

·综述·

浅谈波士顿Ⅰ型人工角膜的临床应用和发展

林丽霞，陈苗 综述 顾建军 审校

（中山大学中山眼科中心，眼科学国家重点实验室，广东省眼科视觉科学重点实验室，广州 510060）

作者贡献声明：1）构思设计：顾建军；2）行政支持：不适用；3）提供研究材料：不适用；4）数据收集与汇总：不适用；5）数据分析与解读：不适用；6）稿件撰写：陈苗，林丽霞；7）稿件最终修订与同意：所有作者

[摘　要] 角膜移植手术是治疗角膜病变重要且有效的手段。但对眼表功能完全失代偿、多次角膜移植排斥等类型的患者，常规同种异体角膜移植手术成功率却非常低。对于这类患者，人工角膜植入术成为复明的新希望。随着人工角膜的设计和植入方式的不断改进，人工角膜的功效及优点已渐渐突显。目前，波士顿I型(领扣型)人工角膜在全球范围内应用最为广泛。现就波士顿I型人工角膜的基本特征、临床应用及未来发展等方面进行阐述。

[关键词] 角膜疾病；人工角膜；角膜移植；波士顿I型人工角膜

Boston keratoprosthesis type I: application and development

LIN Lixia, CHEN Miao, GU Jianjun

(State Key Laboratory of Ophthalmology, Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat-sen University, Guangdong Provincial Key Laboratory of Ophthalmology and Visual Science, Guangzhou 510060, China)

Contributions: *1) Conception and design: GU Jianjun ; 2) Administrative support: not applicable; 3) Provision of study materials: not applicable; 4) Collection and assembly of data: not applicable; 5) Data analysis and interpretation: not applicable; 6) Manuscript writing: LIN Lixia, CHEN Miao ; 7) Final approval of manuscript: All authors.*

Abstract The corneal transplantation is an effective option for visually impaired patients with keratopathy to restore vision function. However, the success rate of allograft keratoplasty is still very low for those patients with end-stage ocular surface or repeated corneal graft rejection. For those patients, artificial keratoplasty might be a promising alternative

投稿日期：2022-10-29
通信作者(Corresponding author)：顾建军，Email: Gujj@mail.sysu.edu.cn
引用本文：林丽霞，陈苗，顾建军. 浅谈波士顿I型人工角膜的临床应用和发展[J]. 眼科学报, 2023, 38(4): 329-337. doi: 10.12419/j.issn.1000-4432.2023.04.04.
Cite this article as: LIN Lixia, CHEN Miao, GU Jianjun. Boston keratoprosthesis type I: application and development[J]. Eye Science, 2023, 38(4): 329-337. doi: 10.12419/j.issn.1000-4432.2023.04.04.

电子全文

option. The efficacy and advantages of artificial keratoplasty have been gradually highlighted, after consistent improvement of the product design and implantation procedure. Nowadays, the Boston type I (collar button) corneal prosthesis is the most widely used product around the world. In this review, the history, indications, postoperative complications and future prospect of Boston type I corneal prosthesis will be summarized.

Keywords corneal disease; artificial cornea; corneal transplantation; Boston type I keratoprothesis

目前，全球盲人数量约为3 600万，另有2.17亿人患有中度至重度视力障碍。在这2.53亿盲人和(或)中重度视力受损的人中，有617万人(2.4%)是由角膜病变引起的[1]。同种异体角膜移植手术是治疗角膜盲的有效手段之一，但对于多次角膜移植失败、严重眼部烧伤或其他晚期眼表疾病无法进行常规角膜移植的患者，人工角膜可能是新的复明选择。人工角膜概念的提出已有两百多年的历史，随着技术的不断发展，目前以波士顿I型人工角膜(Boston type Ⅰ keratoprosthesis,BKPro)的应用最为广泛。本文就波士顿I型人工角膜的历史发展、基本特性、并发症特点等方面进行概述，并对其未来发展趋势进行展望。

1 基本特征

1.1 发展历史

最早由法国眼科医生Guillaume Pellier de Quengsy在1789年提出植入人工角膜的想法，并设计了一个嵌有银环的凸玻璃圆盘用来替换整个角膜。到1853年，德国外科医生开始试验不同的材料用于假体植入。1862年，Abbate设计了一种由一个玻璃圆盘和裙边组成的人工角膜，并将这种人工角膜植入动物眼睛；由于选择了不稳定的裙边材料，它在1周或更短的时间内就被排异出体外。虽然没有看到实验成功，但他提出的裙边可以促进与宿主组织的生物融合的概念，这在未来的设计中得到了应用。下一个人工角膜是由慕尼黑的Salzer研发的，它由一个玻璃圆盘和一个铂金环组成，并建议未来的人工角膜应该用比玻璃更轻的材料制成，且包含一个可以很容易融入宿主组织的外层材料[2]。

直到20世纪50年代，随着聚甲基丙烯酸甲酯(polymethyl metharylate,PMMA)等无毒塑料的使用，才有了人工角膜移植的成功报道。1953年， Stone等[3]首先利用PMMA制作人工角膜，由一个中央凸盘和周围小孔组成。小孔使宿主组织生长到塑料网中，促进植入物更好地结合。他们在兔子身上测试了这种植入物，发现它们存活了大约2年，且移植体也被发现牢固地附着在宿主组织上，在尸检时很难手动取出。Stone的人工角膜表明选择一种高组织相容性材料的重要性。到20世纪60年代初，研究者们试用了包括裙边、领扣设计等各种类型的人工角膜设计；同时，所使用的材料不仅有无机材料(如硅胶)，也有生物材料(如巩膜、角膜和骨骼)。1974年，Dohlman等[4]发明了一种“领扣式”人工角膜，将前板钩入后板，并用二氯甲烷密封。前后板都由PMMA制成的，后板被涂成黑色以减少眩光。植入物首先与供体角膜进行组装，然后进行穿透性角膜移植，将人工角膜复合体植入眼睛，移植物在短期内获得成功；然而，研究中83%的患者在2个月内发生人工角膜镜柱周围溃疡，70%的患者最终发生植入物脱落。Dohlman等的人工角膜设计最终促成了波士顿人工角膜的研究和发展[5]。多年来，波士顿人工角膜结构的不断改进，最终使波士顿I型人工角膜成为目前最广泛使用的人工角膜，在全世界植入超过14 000例[6]。

1.2 材料组成

波士顿I型人工角膜结构为“领扣式”设计(图1)，主要由PMMA制成，是一种透明的含碳高分子有机化合物，多用于人工晶状体材料，其透光率为92%，屈光指数1.491，质轻、可塑性强、不易碎、抗酸碱、无生物降解。它由前板、后板和固定钛环三部分组成。作为载体的角膜供体植片，像三明治一样被夹在PMMA前板和PMMA或钛后板之间。前板有一个中央镜柱，是整个装置的光学部分。后板上有很多小孔，使房水可以通过小孔营养载体角膜。人工角膜复合体采用标准穿透性角膜移植的方式植入受体眼中。前板镜柱的屈光度根据患者的眼轴长度及晶状体状态进行制定，无晶体眼患者无需额外植入人工晶体。

2 临床应用

2.1 适应证

美国食品和药物管理局(FDA)于1992年批准用

于先前多次角膜移植失败而眼表情况相对正常的患者，目前其适应证已扩展到穿透性角膜移植术极有可能失败的终末眼表疾病的患者，包括角膜混浊伴广泛新生血管、眼表烧伤、双侧角膜缘干细胞缺乏和神经营养性角膜病变等[7]。

鉴于术后并发症发生率高，波士顿I型人工角膜植入术一般用于双侧眼表疾病晚期的病例。但随着手术水平的提高和术后管理手段的进步，并发症发生率大大降低，波士顿I型人工角膜现也用于单侧视力障碍患者，并在双眼视功能恢复方面取得了良好的效果[8]。

从年龄上来看，儿童青少年患者相较成人患者更易出现人工角膜术后并发症，移植失败概率更高且术后视觉效果更差，因此多数研究者不建议18岁以下患者植入波士顿I型人工角膜[9]。

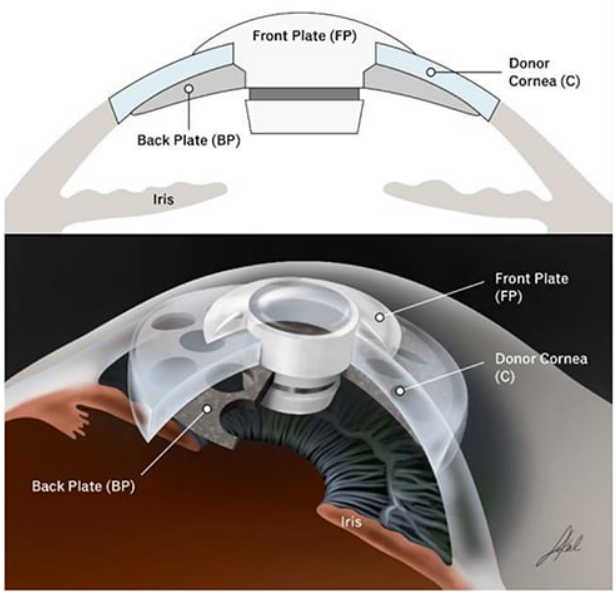


图 1　波士顿I型人工角膜结构示意图[10]

Figure1　Structural diagram of boston type I keratoprothesis

2.2 临床效果

通过植入物保留率(生存率)和视力两方面来评价术后效果，波士顿I型人工角膜植入后的短期效果良好[11-12]。总体而言，2年随访期的植入物平均保留率约为80%，70%以上术眼视力达到20/200。Aldave等[8]报道了波士顿I型人工角膜的早期临床研究结果(49人，50眼)，1年植入物保留率约为90%(n=39)，2年为61%(n=23)；术后6个月视力为20/100或以上的患者占67%(n=46)，1年视力为20/100或以上的患者为75%(n=28)，2年为69%(n=13)，3年为100%(n=7)。该团队后续报道的8年研究(55人，58眼)显示，矫正视力为20/200或以上的患者比例由术前的5%提高到57%(4年)和82%(8年)；5年的人工角膜保留率为90%，8年的时候仍有75%以上保留[12]。一项对407篇文章的回顾分析发现，60%的患者在两年后视力为6/60或更好，51%的患者在5年后视力为6/60或更好；同时2年、5年的植入物保留率分别为88%和74%[13]。相比之下，大样本量的穿透角膜移植术(1 000例)临床研究表明同种异体穿透角膜移植术后5年、10年的角膜植片总生存率分别为66.8%和55.4%[14]。

影响人工角膜植入术后恢复效果的主要因素是患者的眼表和角膜基础状况。Yaghouti等[15]根据2年和5年的临床结果，总结了波士顿I型人工角膜的三种预后类型：预后最好的是角膜营养不良、角膜感染或无虹膜等条件下行传统同种异体角膜移植失败的患者，80%的患者术后视力大于20/200，人工角膜保留率可达75%；预后最差的是Stevens-Johnson综合征和其他自身免疫性疾病引起的眼表疾病，可能由于慢性炎症导致角膜融化、坏死、渗漏和感染[16]；预后一般的是眼部化学烧伤患者。因此，终末期眼表的患者在植入人工角膜复合体前完成眼表功能重建至关重要。

值得一提的是，一项针对国际多中心临床研究结果显示，Stevens-Johnson综合征患者行波士顿I型人工角膜移植后，角膜载体基质坏死发生率为59%，人工角膜保留率为67%[17]，一部分学者建议Stevens-Johnson综合征患者选择波士顿Ⅱ型，而非I型人工角膜植入[18-20]。

2.3 并发症

即使成功植入人工角膜复合体，视觉恢复仍面临诸多挑战。波士顿I型人工角膜复合体植入术后并发症包括人工角膜后膜、青光眼、载体角膜溶解、感染性眼内炎、玻璃体视网膜疾病等。

2.3.1 人工角膜后膜

人工角膜后膜(retroprosthetic membrane,RPM)形成，即纤维血管组织在镜柱后表面增生，是波士顿I型人工角膜植入术后常见的并发症，发生在大约36.6%的患者[13]。一般在波士顿I型人工角膜植入术后6个月开始出现。目前认为其发生机制可能与波士顿I型人工角膜触发的病理伤口愈合导致的角膜基质向下、向外生长及晶状体上皮化生有关，也可能是结膜来源[21-22]。RPM形成的危险因素包括无虹膜和感染性角膜炎等，同时存在个体异质性[23]。Perez等[24]的

研究认为，切除玻璃体基底的全玻璃体切割术可以减少形成膜的支架材料，同时清除玻璃体中的促炎物质，可显著降低RPM的发展，因此不建议仅做前段玻璃体切割术或部分玻璃体切割术。此外，有学者提出，接受骨齿型人工角膜的眼睛因术中行全虹膜切除，术后RPM的发生率较低，因此，建议通过全虹膜切除降低RPM的形成率[25]。无论是玻璃体还是虹膜全切除，目的都是通过减少用于膜形成的支架材料而起作用。然而，在波士顿I型人工角膜植入术中是否需要常规进行虹膜切除和全玻璃体切除，还需要进一步的研究。值得一提的是，目前应用的带大直径钛后板的波士顿I型人工角膜能使角膜植片植床接合处的后方更整齐，形成一个防止活化角膜细胞外生的屏障，从而减少后膜的生成，并降低术后炎症反应[26]。

除了会引起视力下降，部分研究还认为RPM与载体角膜融解、慢性低眼压和视网膜脱离的发生有关。约有45%的RPM需要激光或手术干预[21]，其中70%的RPM能用Nd:YAG激光成功治疗，30%的较厚RPM则需手术处理(人工角膜置换或经睫状体平坦部膜切除术)[27]。

2.3.2 青光眼

原有青光眼的进展和术后继发青光眼的发生，是波士顿I型人工角膜植入术后患者维持长期视力的最大挑战。由于植入波士顿I型人工角膜后患者的眼压检测通常依靠指测眼压，青光眼的监测和治疗较为困难，一些文献提倡使用光域相干断层扫描(OCT)，3D视盘OCT、视盘照像和视野数字平面分析等评估波士顿I型人工角膜植入术后青光眼的结构和功能改变[28-30]。波士顿I型人工角膜植入术后引起眼压升高的可能机制包括由后板产生的房角拥挤和巩膜刚性增加、RPM形成、局部炎症和周围前粘连等一系列因素导致的进行性房角闭合，以及无晶状体[31]。接受波士顿I型人工角膜植入术的患者中，原有青光眼的患病率为36%~76%，而2%~28%的患者在手术后随访期间发生继发青光眼[32]。Geoffrion等[33]回顾性研究了100例接受波士顿I型人工角膜手术的患者，发现所有既往患有青光眼且眼压控制良好的术眼，在没有任何青光眼手术干预的情况下，青光眼均有进行性恶化。Crnej等[34]研究同样发现波士顿I型人工角膜植入后每年青光眼进展率达21%。

青光眼是视力预后不良相关的重要因素，并增加角膜糜烂及其他并发症的风险，包括眼内炎、脉络膜和视网膜脱离等[35]。预防波士顿I型人工角膜术后青光眼的恶化首先要通过青光眼药物或手术来控制术前原有青光眼。目前对于波士顿I型人工角膜植入患者的青光眼手术时机尚没有明确标准。研究表明，已有青光眼的患者在波士顿I型人工角膜植入术前或术中联合行青光眼手术，与单纯人工角膜植入相比，视神经杯盘比的进展较慢[34]。同样的，不少研究证实早期或同时进行青光眼手术干预的眼睛比晚期或不干预的患者保留视力更好[33-34, 36]。

对于严重化学伤、顽固性青光眼，眼外伤并发青光眼等球结膜条件差、滤过泡存活困难的情况，小梁切除术很难获得成功，一般建议植入青光眼引流阀。由于波士顿I型人工角膜植入后，平均功能性前房深度为0.21 mm，前房置管空间有限；而睫状体平坦部玻璃体切除后置管有降低RPM形成和虹膜阻塞管的可能性[7]，同时睫状体平坦部后置的引流管还能优化治疗性接触镜的佩戴，对促进载体角膜水化和防止引流管暴露至关重要。Lim等[37]报道了植入波士顿I型人工角膜同时行睫状体平坦部玻璃体切割术联合和引流阀植入，可减少术后继发性青光眼的发生，不增加并发症，且减少波士顿I型人工角膜术后非计划手术次数。笔者团队将波士顿I型人工角膜移植术联合睫状体平坦部置管与单纯人工角膜移植术相比较，发现两组术后随访的视力相差不大，但后者青光眼发生率是前者的3倍多，且接近一半患者需要再次行青光眼手术来降低眼压，维持视力[38]。其他研究同样认为波士顿I型人工角膜植入术中引流阀植入与术后并发症风险的增加无关[36]。因此，建议无论患者是否有潜在青光眼风险，均可考虑波士顿I型人工角膜植入同期行引流阀植入术。

2.3.3 载体角膜溶解

统计发现，约14.5%的患者在波士顿I型人工角膜植入术后发生载体角膜溶解或变薄、角膜基质坏死和角膜炎[13]。角膜溶解的发生与患者本身的眼表条件、组织相容性和术者的缝合技巧有一定相关性。相关危险因素还包括眼表干燥、无虹膜、炎症、感染性角膜炎、RPM形成和自身免疫性疾病如Stevens-Johnson综合征和眼部天疱疮等[39]。眼部自身免疫性疾病和化学伤发病率最高，分别为25.0%~62.5%和22.0%~40.0%[17, 40-42]。角膜上皮完整不仅可以降低胶原酶的产生和激活，还可以阻止胶原酶与角膜基质接触，预防角膜溶解。载体角膜表面干燥容易引起持续性角膜上皮缺损，角膜基质变薄，形成角膜无

菌性溃疡，导致角膜组织溶解坏死，继而发生房水渗漏、低眼压，晚期可导致灾难性的后果，如脉络膜积液、视网膜脱离、眼内炎、人工角膜脱落、永久性视力丧失等。

载体角膜溶解发生高峰期在两个时间段：术后1年内的早期溶解，术后数年出现的晚期溶解[43]。一般在镜柱附近首先出现易被忽略的溶解迹象，包括载体角膜上的浸润、前板下的气泡，形成微生物和碎片积聚的空间。高危患者可以通过长期使用治疗性接触镜进一步降低角膜溶解的风险。发现角膜溶解应立即给予积极的处理。在早期病例中，可以尝试使用抗胶原酶制剂，如外用甲羟孕酮或口服四环素[44]。其他的治疗方式包括结膜瓣转位术、供体角膜板层移植与口唇黏膜移植，或羊膜移植[45-46]。在类风湿关节炎和Stevens-Johnson综合征的波士顿I型人工角膜移植病例中，全身输注肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)抑制剂英夫利西单抗后可获得明显的治疗效果[47]。对于有活动性炎症的自身免疫性患者，全身免疫抑制治疗可能是必要的。溶解严重的患者，可行人工角膜移除或替换，及时接受再次移植的患者通常能获得良好的长期视觉效果。值得一提的是，由于波士顿I型人工角膜改良设计改善了载体角膜的营养供给，过去十年来角膜融解和组织坏死等慢性炎症并发症的发生率显著降低[39, 48]。

2.3.4 感染性眼内炎

感染性眼内炎是波士顿I型人工角膜植入术后严重并发症，也是导致视力丧失的重要原因，发生率约为6.1%[13]。由于波士顿I型人工角膜植入后，镜柱材料PMMA无法与载体角膜形成完全的生理性愈合，两者之间的潜在空隙将眼表和眼内相连接，终身存在病原微生物侵入眼内的风险。急性细菌性眼内炎可能在波士顿I型人工角膜植入数月或数年后发生，大多数发生在术后2年内[49]。主要病原体为革兰阳性菌。部分患者由于缺乏疼痛、发红或视力减退等感染的基本体征，眼内炎的诊断较为困难。眼内炎的风险在Stevens-Johnson综合征、眼部天疱疮患者中明显增加，其他危险因素包括人工角膜复合体完整性的丧失、治疗性接触镜卫生不良、感染性角膜炎和抗生素预防不足[50-51]。

目前推荐使用的预防感染药物主要是第四代喹诺酮类滴眼液或局部使用万古霉素，后者对于伴有自身免疫类疾病患者尤为重要[52]。要注意的是，长期使用广谱抗生素、糖皮质激素以及角膜接触镜，可能会增加真菌及革兰阴性菌生长的风险。在高危地区，所有患者均建议外用局部抗生素预防，并加用抗真菌药物。局部使用聚维酮碘溶液是也预防的一种选择，稀释聚维酮碘溶液可增加耐受性并降低毒性[53]。波士顿I型人工角膜植入后局部使用聚维酮碘可减少眼表的细菌群落以及种类，并清除真菌菌落。一旦怀疑发生细菌性眼内炎，可行玻璃体抽液病原体培养和抗生素眼内注射，同时局部和静脉使用广谱抗生素，必要时行玻璃体切割术。在改善预防性抗生素使用的随访管理后，波士顿I型人工角膜植入术后感染并发症的发生率已经明显降低，由20世纪90年代估计约为12%，降至2000年的3%[52, 54]。虽然波士顿I型人工角膜植入术后的眼内炎发生率逐渐降低，但仍远远超过其他类型眼内手术后的眼内炎发生率。新的研究包括波士顿I型人工角膜镜柱使用钛涂层以便达到完全的生物愈合；试验新的万古霉素类抗生素(如达托霉素、利奈唑胺)，以及开发缓释的抗生素浸渍人工角膜或治疗性接触镜，均将有利于降低术后感染发生率[10, 55]。

2.3.5 玻璃体视网膜疾病

波士顿I型人工角膜植入后1年内较常发生玻璃体视网膜并发症，包括无菌性玻璃体炎、视网膜脱离、脉络膜脱离等玻璃体视网膜并发症。

手术后无菌性玻璃体炎的发生率为0%~10%[8, 56]。目前认为无菌性玻璃体炎是一种免疫介导过程，可能是由对波士顿I型人工角膜本身的反应引发的，也可能是由组织坏死时穿过人工角膜和载体角膜之间的潜在空隙进入眼内释放角膜抗原引发的炎症。无菌性玻璃体炎的表现与感染性眼内炎有相似之处，但不会像眼内炎那样出现低眼压、疼痛和结膜充血。且其预后相对较好，经过适当的治疗，视力通常可以接近完全恢复。

视网膜脱离是波士顿I型人工角膜植入术后常见的玻璃体视网膜并发症之一，发生率为15.2%[10]。可由视网膜裂孔引起孔源性脱离，或伴有慢性炎症的增殖性玻璃体视网膜病变引起的牵拉性脱离。大多数视网膜脱离病例可通过手术达到解剖复位，但视力预后较差。脉络膜脱离则与术后低眼压相关，发生率为2.0%~16.9%，通常无需手术干预即可自行恢复[57]。

黄斑相关并发症包括视网膜前膜或黄斑囊样水肿，发生率分别为11%~35%和10.8%~14.0%，部分病例需要手术治疗[57-58]。与常规内眼术后典型的黄斑囊

样水肿相比，波士顿I型人工角膜植入术后黄斑囊样水肿发生时间较晚，且对治疗反应差[10,57]。

波士顿I型人工角膜植入眼的需终身、定期进行眼后段评估。但由于人工角膜镜柱光学孔径较小、后膜生长以及固视困难等因素，单纯直接眼底镜检查往往仅能提供很少的临床信息。目前通过扫描激光眼底检查，光学相干断层成像等技术可以提供更多有用的资料。同时，考虑到波士顿I型人工角膜永久植入的复杂性和不同的预后类别(自身免疫疾病对比非自身免疫疾病)，角膜与玻璃体视网膜专家的合作是必要的。随着技术和手术的进步，期待玻璃体视网膜并发症通过更好的技术进行有效的管理，结果也将得到改善。

3 未来发展

目前来看，波士顿I型人工角膜植入后的长期挑战是避免人工角膜脱落，以及预防、控制青光眼，因此未来的改良设计主要围绕这两方面，来达到降低成本，改善效果，提高安全性和降低并发症的目的。

波士顿I型人工角膜植入术后脱落的主要原因是PMMA镜柱结构与载体角膜胶原的黏附性差。在载体角膜与人工角膜中央镜柱之间实现真正的生物相容黏合是一个很重要的研究领域。对PMMA光学镜柱进行表面性状改良是一种提高附着力的方法。Patel等[59]的研究发现，PMMA与二氨基聚乙二醇接枝可以改善细胞附着。Salvador-Culla等[60]报道用二氧化钛(TiO_2)涂布PMMA镜柱表面可以改善组织黏附和抗菌性能。最近的2项研究表明，羟基磷灰石作为骨骼和牙齿的主要无机成分，其表面性状改良可促进角膜细胞增殖和增加黏附力[61]。虽然仅根据体外研究的结果很难做出准确预测，但鉴于这些初步的结果，可以乐观地认为，表面性状改良可能是改善人工角膜生物相容性的可行途径。

针对人工角膜移植后青光眼这一重要致盲问题，眼压监测和药物缓释也是目前较新的研究领域。有文献报道，德国制造的一种小型环形压力传感器可以安全地植入虹膜后，压力通过无线电波从外部通过记录设备记录下来[62]。Ender等[63]观察了12例波士顿I型人工角膜手术时在睫状沟植入眼内传感器，通过遥测眼压，获得了良好的监测结果，显示了该装置良好的安全性和耐受性，起到了遥测眼内压的作用。同样，在波士顿I型人工角膜镜柱中配置集成压力传感器(微光机械压力传感器)的计划也正在进行。Ciolino等[64-65]的一种隐形眼镜药物输送装置，可将拉坦前列素稳定持续释放到前房。虽然该装置在动物模型中显示出了疗效，但需要进一步的临床试验来评估该装置在人体中的有效性和安全性。

值得一提的是，与改良波士顿I型人工角膜相比，越来越多的研究和开发领域与寻找角膜替代品有关，旨在减少对新鲜角膜供体组织的依赖。理想的角膜生物材料应该是生物兼容、透明、坚固(允许缝合和眼压测量)、非免疫原性、屈光良好、可渗透营养物质和氧气，并抵抗新血管生成。各种生物材料，包括天然和人工合成的聚合物，已被用于形成全厚度或部分厚度的角膜替代物，被用作角膜基质的支架和替代品，以复制角膜的结构和功能。天然聚合物具有生物相容性的优势，但人工合成聚合物允许调控化学和机械性能，以满足个体需求。Fagerholm等[66]制备了一种生物合成角膜，由Ⅲ型重组人胶原蛋白与无毒的零长度交联剂1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)-碳二亚胺盐酸和n-羟基琥珀酰亚胺(EDC-NHS)交联而成。结果发现，在圆锥角膜患者中，仿生角膜具有良好的生物整合性，可再生角膜上皮，部分替代角膜基质，并促进神经再生，恢复角膜功能的效果优于同种异体角膜移植(116例)。4年的随访显示所有10例植入物保持透明，无组织排斥反应。然而，这些植入物仅适用于低风险角膜移植排斥患者，因为它们在严重角膜病变的角膜中能产生新生血管[66-67]。另外，利用含有各种干细胞组合和细胞支持材料的生物墨水3D打印机技术也是一种有前景的大规模生产可移植角膜组织的方法。

4 结语

波士顿Ⅰ型人工角膜自从1974由Dohlman等发明以来，经过不断设计和完善，目前成为全世界应用最广泛的人工角膜。通过对患者的选择和个性化治疗，在获得良好术后视力和保留率的同时，并发症也在不断减少。在未来，通过技术的发展、手术理念的改进以及术后护理的改善，期待能最大限度地提高人工角膜植入术的成功率。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

开放获取声明

本文适用于知识共享许可协议(Creative Commons)，允许第三方用户按照署名(BY)-非商业性使用(NC)-禁止演绎(ND)(CC BY-NC-ND)的方式共享，即允许第三方对本刊发表的文章进行复制、发行、展览、表演、放映、广播或通过信息网络向公众传播，但在这些过程中必须保留作者署名、仅限于非商业性目的、不得进行演绎创作。详情请访问：https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/。

参考文献

1. Porth JM, Deiotte E, Dunn M, et al. A review of the literature on the global epidemiology of corneal blindness[J]. Cornea, 2019, 38(12): 1602-1609.
2. Moshirfar M, Moody JJ, Barke MR, et al. The historical development and an overview of contemporary keratoprostheses[J]. Surv Ophthalmol, 2022, 67(4): 1175-1199.
3. Stone W Jr, Herbert E. Experimental study of plastic material as replacement for the cornea; a preliminary report[J]. Am J Ophthalmol, 1953, 36(6 2): 168-173.
4. Dohlman CH, Schneider HA, Doane MG. Prosthokeratoplasty[J]. Am J Ophthalmol, 1974, 77(5): 694-700.
5. Doane MG, Dohlman CH, Bearse G. Fabrication of a keratoprosthesis[J]. Cornea, 1996, 15(2): 179-184.
6. Bakshi SK, Paschalis EI, Graney J, et al. Lucia and beyond: development of an affordable keratoprosthesis[J]. Cornea, 2019, 38(4): 492-497.
7. Chhadva P, Cortina MS. Long-term outcomes of permanent keratoprosthesis[J]. Curr Opin Ophthalmol, 2019, 30(4): 243-248.
8. Aldave AJ, Kamal KM, Vo RC, et al. The Boston type I keratoprosthesis: improving outcomes and expanding indications[J]. Ophthalmology, 2009, 116(4): 640-651.
9. Fung SSM, Jabbour S, Harissi-Dagher M, et al. Visual outcomes and complications of type I Boston keratoprosthesis in children: a retrospective multicenter study and literature review[J]. Ophthalmology, 2018, 125(2): 153-160.
10. Nonpassopon M, Niparugs M, Cortina MS. Boston type 1 keratoprosthesis: updated perspectives[J]. Clin Ophthalmol, 2020, 14: 1189-1200.
11. Rudnisky CJ, Belin MW, Guo R, et al. Visual acuity outcomes of the Boston keratoprosthesis type 1: multicenter study results[J]. Am J Ophthalmol, 2016, 162: 89-98.e1.
12. Aravena C, Yu F, Aldave AJ. Long-term visual outcomes, complications, and retention of the Boston type I keratoprosthesis[J]. Cornea, 2018, 37(1): 3-10.
13. Priddy J, Bardan AS, Tawfik HS, et al. Systematic review and meta-analysis of the medium- and long-term outcomes of the Boston type 1 keratoprosthesis[J]. Cornea, 2019, 38(11): 1465-1473.
14. Anshu A, Li L, Htoon HM, et al. Long-term review of penetrating keratoplasty: a 20-year review in Asian eyes[J]. Am J Ophthalmol, 2021, 224: 254-266.
15. Ahmad S, Mathews PM, Lindsley K, et al. Boston type 1 keratoprosthesis versus repeat donor keratoplasty for corneal graft failure: a systematic review and meta-analysis[J]. Ophthalmology, 2016, 123(1): 165-177.
16. Yaghouti F, Nouri M, Abad JC, et al. Keratoprosthesis: preoperative prognostic categories[J]. Cornea, 2001, 20(1): 19-23.
17. Alexander JK, Basak SK, Padilla MDB, et al. International outcomes of the Boston type I keratoprosthesis in stevens-johnson syndrome[J]. Cornea, 2015, 34(11): 1387-1394.
18. Iyer G, Srinivasan B, Agarwal S, et al. Boston Type 2 keratoprosthesis-mid term outcomes from a tertiary eye care centre in India[J]. Ocular Surf, 2019, 17(1): 50-54.
19. Ament JD, Stryjewski TP, Pujari S, et al. Cost effectiveness of the type II Boston keratoprosthesis[J]. Eye (Lond), 2011, 25(3): 342-349.
20. Pujari S, Siddique SS, Dohlman CH, et al. The Boston keratoprosthesis type II: the Massachusetts Eye and Ear Infirmary experience[J]. Cornea, 2011, 30(12): 1298-1303.
21. Stacy RC, Jakobiec FA, Michaud NA, et al. Characterization of retrokeratoprosthetic membranes in the Boston type 1 keratoprosthesis[J]. Arch Ophthalmol, 2011, 129(3): 310-316.
22. Gu J, Zhai J, Zhou S, et al. Boston keratoprosthesis outcomes in severe ocular chemical burns in southern China: a retrospective study[J]. Adv Ther, 2016, 33(5): 760-773.
23. Rudnisky CJ, Belin MW, Todani A, et al. Risk factors for the development of retroprosthetic membranes with Boston keratoprosthesis type 1[J]. Ophthalmology, 2012, 119(5): 951-955.
24. Perez VL, Leung EH, Berrocal AM, et al. Impact of total pars Plana vitrectomy on postoperative complications in aphakic, snap-on, type 1 Boston keratoprosthesis[J]. Ophthalmology, 2017, 124(10): 1504-1509.
25. Rishi P, Rishi E, Agarwal V, et al. Vitreoretinal complications and outcomes in 92 eyes undergoing surgery for modified osteo-odonto-keratoprosthesis[J]. Ophthalmology, 2018, 125(6): 832-841.
26. Todani A, Ciolino JB, Ament JD, et al. Titanium back plate for a PMMA keratoprosthesis: clinical outcomes[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2011, 249(10): 1515-1518.
27. Srikumaran D, Munoz B, Aldave AJ, et al. Long-term outcomes

of Boston type 1 keratoprosthesis implantation: a retrospective multicenter cohort[J]. Ophthalmology, 2014, 121(11): 2159-2164.

28. Ali MH, Dikopf MS, Finder AG, et al. Assessment of glaucomatous damage after Boston keratoprosthesis implantation based on digital planimetric quantification of visual fields and optic nerve head imaging[J]. Cornea, 2018, 37(5): 602-608.
29. Kang JJ, Allemann N, Cruz JD, et al. Serial analysis of anterior chamber depth and angle status using anterior segment optical coherence tomography after Boston keratoprosthesis[J]. Cornea, 2013, 32(10): 1369-1374.
30. Khoueir Z, Jassim F, Braaf B, et al. Three-dimensional optical coherence tomography imaging for glaucoma associated with Boston keratoprosthesis type I and II[J]. J Glaucoma, 2019, 28(8): 718-726.
31. Kamyar R, Weizer JS, de Paula FH, et al. Glaucoma associated with Boston type I keratoprosthesis[J]. Cornea, 2012, 31(2): 134-139.
32. Banitt M. Evaluation and management of glaucoma after keratoprosthesis[J]. Curr Opin Ophthalmol, 2011, 22(2): 133-136.
33. Geoffrion D, Hassanaly SI, Marchand M, et al. Assessment of the role and timing of glaucoma surgery in Boston keratoprosthesis type 1 patients[J]. Am J Ophthalmol, 2022, 235: 249-257.
34. Crnej A, Paschalis EI, Salvador-Culla B, et al. Glaucoma progression and role of glaucoma surgery in patients with Boston keratoprosthesis[J]. Cornea, 2014, 33(4): 349-354.
35. Avadhanam VS, Smith HE, Liu C. Keratoprostheses for corneal blindness: a review of contemporary devices[J]. Clin Ophthalmol, 2015, 9: 697-720.
36. Lenis TL, Chiu SY, Law SK, et al. Safety of concurrent Boston type I keratoprosthesis and glaucoma drainage device implantation[J]. Ophthalmology, 2017, 124(1): 12-19.
37. Lim JI, Machen L, Arteaga A, et al. Comparison of visual and anatomical outcomes of eyes undergoing type i Boston keratoprosthesis with combination pars Plana vitrectomy with eyes without combination vitrectomy[J]. Retina, 2018, 38(Suppl 1): S125-S133.
38. Gu J, Zhang Y, Zhai J, et al. Clinical experience in patients with ocular burns treated with Boston type I keratoprosthesis implantation with or without prophylactic Ahmed glaucoma valve implantation[J]. Ophthalmol Ther, 2022, 11(1): 421-434.
39. Bouhout S, Robert MC, Deli S, et al. Corneal melt after Boston keratoprosthesis: clinical presentation, management, outcomes and risk factor analysis[J]. Ocular Immunol Inflamm, 2018, 26(5): 693-699.
40. Sayegh RR, Ang LPK, Foster CS, et al. The Boston keratoprosthesis in stevens-johnson syndrome[J]. Am J Ophthalmol, 2008, 145(3): 438-444.
41. Shanbhag SS, Saeed HN, Paschalis EI, et al. Boston keratoprosthesis type 1 for limbal stem cell deficiency after severe chemical corneal injury: a systematic review[J]. Ocular Surf, 2018, 16(3): 272-281.
42. Phillips DL, Hager JL, Goins KM, et al. Boston type 1 keratoprosthesis for chemical and thermal injury[J]. Cornea, 2014, 33(9): 905-909.
43. Robert MC, Dohlman CH. A review of corneal melting after Boston keratoprosthesis[J]. Semin Ophthalmol, 2014, 29(5-6): 349-357.
44. Hicks CR, Crawford GJ. Melting after keratoprosthesis implantation: the effects of medroxyprogesterone[J]. Cornea, 2003, 22(6): 497-500.
45. Chan CC, LoVerde L, Qiang J, et al. Incidence, risk factors, and surgical management of Boston type 1 keratoprothesis corneal melts, leaks, and extrusions[J]. Cornea, 2016, 35(8): 1049-1056.
46. Ziai S, Rootman DS, Slomovic AR, et al. Oral buccal mucous membrane allograft with a corneal lamellar graft for the repair of Boston type 1 keratoprosthesis stromal melts[J]. Cornea, 2013, 32(11): 1516-1519.
47. Utine CA, Birlik M, Özizmirliler D, et al. TNF-α inhibitors for the management of intractable corneal melt: report of three cases and review of the literature[J]. Eye Contact Lens, 2021, 47(6): 372-377.
48. Harissi-Dagher M, Khan BF, Schaumberg DA, et al. Importance of nutrition to corneal grafts when used as a carrier of the Boston Keratoprosthesis[J]. Cornea, 2007, 26(5): 564-568.
49. Bostan C, Nayman T, Szigiato AA, et al. Endophthalmitis in eyes with the Boston type I keratoprosthesis: incidence, recurrence, risk factors, and outcomes[J]. Cornea, 2021, 40(10): 1258-1266.
50. Nouri M, Terada H, Alfonso EC, et al. Endophthalmitis after keratoprosthesis: incidence, bacterial causes, and risk factors[J]. Arch Ophthalmol, 2001, 119(4): 484-489.
51. Ramchandran RS, DiLoreto DA, Chung MM, et al. Infectious endophthalmitis in adult eyes receiving Boston type I keratoprosthesis[J]. Ophthalmology, 2012, 119(4): 674-681.
52. Durand ML, Dohlman CH. Successful prevention of bacterial endophthalmitis in eyes with the Boston keratoprosthesis[J]. Cornea, 2009, 28(8): 896-901.
53. Grzybowski A, Kanclerz P, Myers WG. The use of povidone-iodine in ophthalmology[J]. Curr Opin Ophthalmol, 2018, 29(1): 19-32.
54. Moshiri A, Safi M, Morse LS, et al. Posterior segment complications and impact on long-term visual outcomes in eyes with a type 1 Boston keratoprosthesis[J]. Cornea, 2019, 38(9): 1111-1116.
55. Hicks C, Crawford G, Chirila T, et al. Development and clinical assessment of an artificial cornea[J]. Prog Retin Eye Res, 2000, 19(2): 149-170.
56. Bradley JC, Hernandez EG, Schwab IR, et al. Boston type 1 keratoprosthesis: the university of California Davis experience[J]. Cornea, 2009, 28(3): 321-327.

57. Goldman DR, Hubschman JP, Aldave AJ, et al. Postoperative posterior segment complications in eyes treated with the Boston type I keratoprosthesis[J]. Retina, 2013, 33(3): 532-541.
58. Kiang L, Sippel KC, Starr CE, et al. Vitreoretinal surgery in the setting of permanent keratoprosthesis[J]. Arch Ophthalmol, 2012, 130(4): 487-492.
59. Patel S, Thakar R G, Wong J, et al. Control of cell adhesion on poly(methyl methacrylate) [J]. Biomaterials, 2006, 27(14): 2890-7.
60. Salvador-Culla B, Jeong KJ, Kolovou PE, et al. Titanium coating of the Boston keratoprosthesis[J]. Transl Vis Sci Technol, 2016, 5(2): 17.
61. Li L, Jiang H, Wang LQ, et al. Experimental study on the biocompatibility of keratoprosthesis with improved titanium implant[J]. Int J Ophthalmol, 2018, 11(11): 1741-1745.
62. Todani A, Behlau I, Fava MA, et al. Intraocular pressure measurement by radio wave telemetry[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52(13): 9573-9580.
63. Enders P, Hall J, Bornhauser M, et al. Telemetric intraocular pressure monitoring after Boston keratoprosthesis surgery[J]. Ophthalmology, 2019, 126(2): 322-324.
64. Ciolino JB, Ross AE, Tulsan R, et al. Latanoprost-eluting contact lenses in glaucomatous monkeys[J]. Ophthalmology, 2016, 123(10): 2085-2092.
65. Ciolino JB, Stefanescu CF, Ross AE, et al. Invivo performance of a drug-eluting contact lens to treat glaucoma for a month[J]. Biomaterials, 2014, 35(1): 432-439.
66. Fagerholm P, Lagali NS, Ong JA, et al. Stable corneal regeneration four years after implantation of a cell-free recombinant human collagen scaffold[J]. Biomaterials, 2014, 35(8): 2420-2427.
67. Buznyk O, Pasyechnikova N, Islam MM, et al. Bioengineered corneas grafted as alternatives to human donor corneas in three high-risk patients[J]. Clin Transl Sci, 2015, 8(5): 558-562.