

眼表上皮疾病的基础与临床研究进展

刘祖国*, 刘 靖, 陈文生, 李 炜

(厦门大学 医学院, 眼科研究所, 附属厦门眼科中心, 福建省眼科与视觉科学重点实验室, 福建 厦门 361005)

摘要: 针对眼表上皮疾病的基础及临床方面进行了系统研究, 包括角膜上皮干细胞的生理, 眼表免疫, 眼表上皮细胞黏蛋白表达及功能, 眼表鳞状上皮化生的发病机制, 干眼的诊断与治疗, 角膜组织工程, 新生血管性眼病的发生机制与治疗等, 并在这些方向取得了一系列研究成果。

关键词: 眼表; 眼表上皮; 眼表上皮疾病; 基础研究; 临床研究

中图分类号: R 772. 2; R 777. 2; R 777. 3

文献标志码: A

文章编号: 0438 0479(2011) 02-0489-06

眼表(ocular surface)的概念系由 Thoft 和 Friend 于 1977 年提出^[1]。在解剖学上, 眼表上皮指上、下睑缘间的所有眼表面上皮组织, 包括角膜缘、角膜和结膜的上皮组织。眼表上皮细胞作为眼的首道屏障, 对维持眼表面的健康发挥关键作用。此外, 眼表上皮细胞表面的泪膜、泪腺、睑板腺以及角结膜基质等组织共同构成眼表的整体功能单位, 参与眼表健康的维持, 任何原因引起的眼表上皮细胞结构异常和/或功能障碍, 将导致眼表上皮疾病。

在角膜上皮干细胞研究方面, 目前认为 p63 和 ABCG2 是可以作为成体干细胞的标记物之一, 但这两种表面标记物存在一定的非特异性, p63 不仅表达于角膜上皮干细胞, 也表达于角膜上皮瞬时增殖细胞, ABCG2 也表达于角膜基质干细胞^[2-3]。因此, 寻找特异性更高的角膜上皮干细胞表面标记物十分必要。

鳞状上皮化生(squamous metaplasia)是一种由分泌型非角化复层上皮转变为非分泌型角化鳞状上皮的病理过程, 是机体对慢性刺激、慢性炎症、病毒感染以及维生素 A 缺乏等的一种适应性反应, 常发生在上皮组织, 包括角结膜、气管和支气管、肾盂、胆囊及宫颈等组织的黏膜上皮。病理学上认为鳞状化生是一种癌前病变。鳞状上皮化生见于多种严重眼表面疾病, 如酸碱化学烧伤、热烧伤、先天性无虹膜、Sjögren's 综合征、Stevens-Johnson 综合征、眼瘢痕性类天疱疮等, 严重

危及视力甚至致盲。鳞状上皮化生与角膜缘干细胞缺乏一起被认为是眼表面衰竭的两种主要表现。

早在 1989 年, Cotsarelis 等通过电子显微镜发现在正常小鼠角膜缘上皮基底层, 除了上皮细胞外还含有少量的色素上皮细胞和 Langerhans 细胞^[4]。Langerhans 细胞是角膜上皮内唯一表达主要组织相容复合 II 型抗原(MHC-II)的“职业”抗原递呈细胞, 在角膜上皮免疫反应过程中起重要作用。多年来, 角膜缘上皮基底层 Langerhans 细胞的免疫学特性及其与位于角膜缘上皮基底层的角膜上皮干细胞的关系没有得到明确的阐明。

羊膜(amniotic membrane)是包在胚胎外的第一层胎膜, 来源于羊膜腔顶部的细胞滋养层, 其组织结构可分为上皮层、基底膜层以及基质层。羊膜因为其特殊的生物学特性和很弱的免疫原性, 近 10 余年来在眼科及其他组织工程领域得到广泛应用。在眼科, 羊膜组织主要用于眼表与角膜疾病的治疗。大量的临床应用研究发现羊膜具有抗炎症、抗疤痕形成、抗新生血管, 以及促进眼表面上皮损伤愈合作用。

我们针对眼表上皮疾病的基础及临床问题进行了系列研究, 本文就该研究方向取得的进展进行综述。

1 眼表上皮生理的基础研究

1.1 角膜上皮干细胞标志物

角膜上皮干细胞(corneal epithelial stem cell), 亦即角膜缘干细胞, 位于角膜缘上皮基底部, 它们是角膜上皮的唯一细胞来源。一定数量的角膜上皮干细胞对维持角膜上皮的动态稳定和角膜组织的透明性发挥极其重要的作用。严重眼表面疾病如眼瘢痕性类天疱疮、

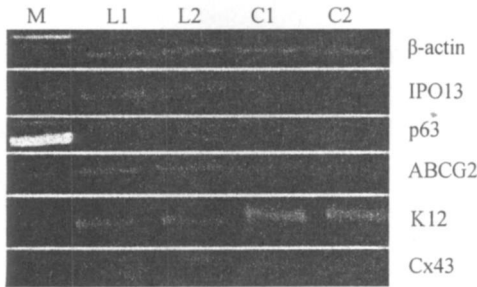
收稿日期: 2010-12-20

基金项目: 国家杰出青年基金(30225044); 国家高技术研究发展计划(863)重大项目(2006AA02A131); 国家自然科学基金项目(30070804)项目; 国家自然科学基金与香港研究资助局联合科研基金项目(30931160432)

* 通信作者: zuguol@yahoo.com.cn

Stevens-Johnson 综合征、眼部化学伤及热烧伤、严重干眼症等常导致角膜上皮干细胞部分或全部缺失, 眼表组织广泛破坏, 发生持续性角膜上皮缺损、慢性炎症、角膜上皮结膜化和新生血管侵入, 引起角膜透明度下降, 造成患者严重视力障碍甚至失明。

由于缺少特异性的标志物, 关于角膜上皮干细胞生理的研究受到限制. 我们的研究发现核质转运受体蛋白(importin13, IPO13) 特异性表达于角膜缘基底细胞以及体外克隆培养的人及小鼠角膜上皮干细胞中, 可以作为一种新的角膜上皮干细胞标志物, 且特异性较已报道的标记物高(图1)^[5].



对角膜缘和中央角膜上皮培养后, RT-PCR 结果显示仅角膜缘上皮细胞表达 IPO13、P63 及 ABCG2 的 mRNA, 而中央角膜上皮细胞不表达这 3 种 mRNA, 而表达成熟角膜上皮标志物 K12 和 Cx43.

图1 IPO13、P63、ABCG2、K12 和 Cx43 在正常人角巩缘和中央角膜上皮的表达情况

Fig. 1 IPO13, P63, ABCG2, K12 and Cx43 expressed normal human limbal epithelium and central corneal epithelium

1.2 角膜上皮干细胞增殖与分化的调控机制

认识角膜上皮干细胞增殖与分化的调控机制对阐明干细胞缺乏性疾病的致病机理, 优化干细胞体外扩增条件, 以及实施干细胞移植具有重要意义. 在我们的研究中, 发现抑制 IPO13 的表达可以明显抑制角膜上皮干细胞的增殖并促进其分化, 说明 IPO13 在调节角膜上皮干细胞生理中发挥重要作用^[5]. 此外, 我们还发现应用 p38MAPK 抑制剂可以明显增强角膜上皮干细胞体外扩增效率, 并抑制体外培养时角膜上皮干细胞的终末分化^[6]. 系统提出了角膜缘微环境对角膜上皮干细胞进行调控的理论, 为角膜上皮干细胞体外扩增方法的改进以及角膜上皮干细胞缺乏治疗技术的改进提供了重要的理论基础^[7-8].

1.3 黏蛋白 19(MUC19) 在眼表上皮细胞的表达及其功能

泪膜由脂质层、水液层及黏蛋白层组成, 其中黏蛋

白层与眼表面上皮细胞相接触, 是维持泪膜在眼表面完整覆盖的重要因素. 泪膜异常导致角膜上皮细胞直接暴露于空气中的时间延长, 上皮细胞非正常脱落增多, 从而引起干眼等多种眼表上皮疾病. 我们以前的研究发现了眼表上皮细胞也分泌涎腺蛋白, 参与构成泪膜的黏蛋白层, 改变了过去认为黏蛋白仅由杯状细胞分泌的传统观点. 最近我们又发现 MUC19 这一黏蛋白家族新成员在正常泪腺组织、结膜的杯状细胞及角膜、结膜上皮细胞大量表达; 而干燥综合征的患者 MUC19 表达明显下降(其下降的量与已知的最重要的黏蛋白 MUC5AC 相同)(图2, 3), 证明了 MUC19

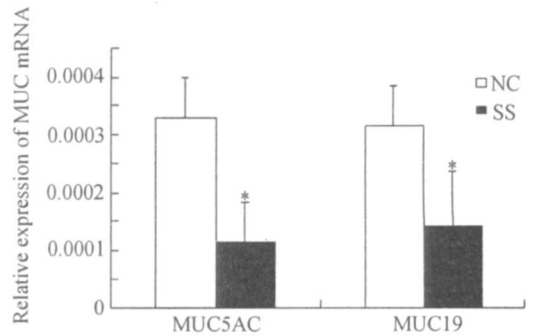
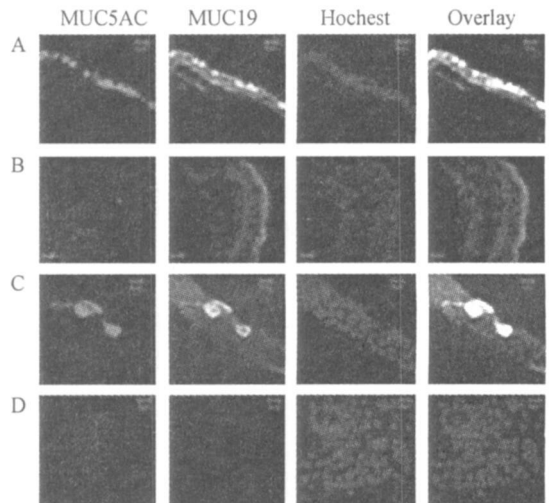


图2 MUC5AC 和 MUC19 在正常人以及干燥综合征(SS)患者的 mRNA 水平

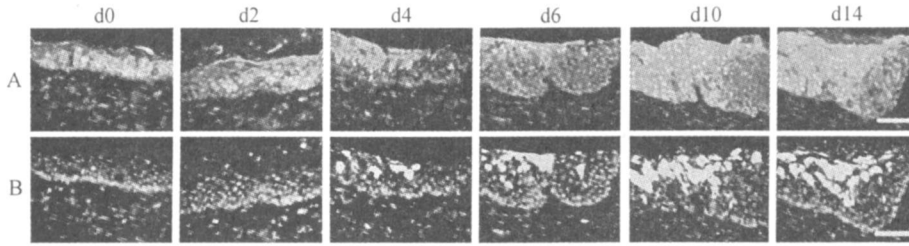
Fig. 2 mRNA expression of MUC5AC and MUC19 in normal persons and patients with SS



A. MUC5AC 和 MUC19 在正常结膜组织共表达;
B. SS 患者结膜的 MUC19 和 MUC5AC 表达明显下降;
C. 正常结膜印迹细胞检查可及 MUC5AC 和 MUC19 表达;
D. SS 患者印迹细胞检查标本 MUC5AC 及 MUC19 表达阴性.

图3 MUC5AC 和 MUC19 在正常人以及干燥综合征(SS)患者的表达

Fig. 3 Expression of MUC5AC and MUC19 in normal persons and patients with SS



人角膜缘体外培养 14 d 后鳞状上皮化生模型建立成功, 正常角膜上皮标志物 K12 (A) 持续表达, 角化上皮标志物 K10 (B) 在体外培养第 4 天时开始表达, 14 d 时角膜上皮全层表达。

图 4 K10 和 K12 在空气暴露组的表达情况
Fig. 4 K10 and K12 expressed in airlift groups

为正常眼表黏蛋白层中的重要组成部分. 我们的研究不仅丰富了泪膜中黏蛋白层的来源和成分的认识, 进一步证实了眼表上皮细胞在维持泪膜稳定的重要作用, 而且揭示了 MUC19 在干眼发病中的作用^[9].

1.4 Langerhans 细胞参与眼表上皮免疫及炎症反应

我们通过对大鼠角膜缘上皮干细胞和 Langerhans 细胞的研究发现, 在正常的、非炎症的角膜缘上皮内存在具有干细胞特性的 Langerhans 细胞^[10]. 在进一步的研究中, 通过建立动物角膜炎症模型, 证明角膜中央炎症可以诱导角膜缘上皮基底层 Langerhans 细胞快速成熟并向中央角膜迁移, 确立了角膜缘上皮基底层不仅是角膜上皮的增殖中心, 而且是角膜上皮免疫反应中心的观点^[11]. 我们的研究还发现, Langerhans 细胞同样存在于中央及周边角膜上皮, 干眼症时上皮内 Langerhans 细胞明显增加, 且与临床表现明显相关^[12].

2 眼表上皮疾病发病机理的研究

2.1 眼表鳞状上皮化生的体外组织模型

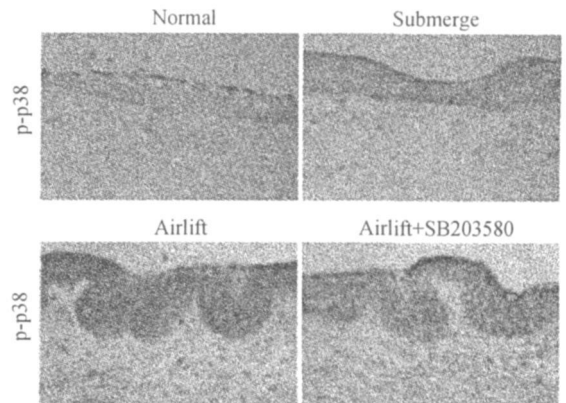
目前, 除通过维生素 A 治疗维生素 A 缺乏症患者外, 还没有针对其他原因引起的眼表鳞状上皮化生的有效治疗方法. 我们建立了角膜、结膜鳞状上皮化生的体外组织培养模型(图 4), 此模型是迄今为止唯一可以研究单因素在眼表鳞状上皮化生中作用的体外模型^[13].

2.2 眼表鳞状上皮化生的分子机制

眼表鳞状上皮化生的分子机制尚不明朗, 我们利用体外组织培养模型以及人体疾病标本进行了大量研究, 初步阐明了 p38 MAPK, Pax6, 以及 Notch 等信号通路在眼表鳞状上皮化生中的作用.

2.2.1 p38 有丝分裂原激活的蛋白激酶(MAPK)通路

利用人角膜缘液气界面培养的体外模型, 我们发现与炎症及应激相关的 p38MAPK 信号传导通路在角膜缘上皮暴露于空气后被激活, 并引起鳞状上皮化生(图 5). 通过特异性抑制剂 SB203580 抑制这一信号通路, 可以完全阻断角膜上皮细胞向皮肤上皮细胞的异常分化, 但不影响细胞的增殖^[13](图 6).

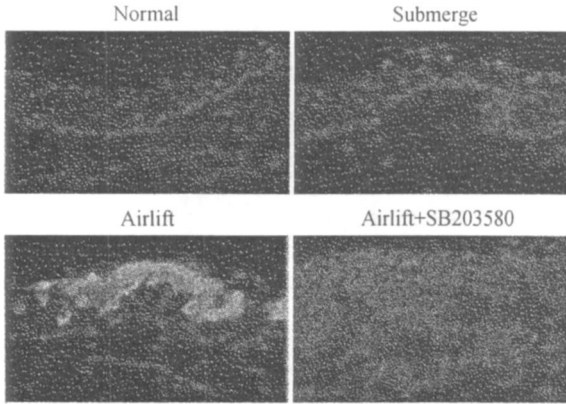


人角膜缘组织在液气界面培养法下体外培养 14 d, 上皮细胞以及基质细胞内 p38MAPK 信号传导通路激活磷酸化 p38 染色阳性, 而正常角膜、对照组以及加入 p38 抑制剂组均未见阳性 p-p38 核内染色。

图 5 p-p38 在不同组的表达情况
Fig. 5 p-p38 expressed in different groups

2.2.2 Pax 6 基因表达

Pax 6 是胚胎眼发育的重要调控基因, 但在眼表上皮细胞分化调控中的作用尚不清楚. 我们发现, 在以角膜上皮干细胞缺乏为特征的严重眼表面疾病中, 角膜缘组织的鳞状上皮化生伴随着角膜上皮 Pax 6 基因表达的下降或完全缺乏, 而且这一异常发生于干细胞水平. 本研究揭示了 Pax 6 基因在眼表鳞状上皮化生发生机制中的作用. 通过外源性 Pax 6 基因导入可



人角膜缘组织在液气界面培养法下体外培养 14 d 上皮细胞出现大量 K10 染色阳性细胞(表层上皮大量浅色着染), 而正常角膜、对照组以及加入 p38 抑制剂组均未见 K10 阳性染色。

图 6 K10 在不同组的表达情况

Fig.6 K10 expressed in different groups

以使异常分化的眼表上皮恢复正常的表型, 角膜上皮细胞鳞状化生现象发生逆转^[7]。

2.2.3 氧张力在鳞状上皮化生中的作用

氧张力在调节不同类型干细胞的增殖与分化中发挥重要作用。研究发现, 低氧环境培养可以促进角膜上皮干细胞的增殖, 提高克隆形成率^[14]。我们在研究中发现低氧培养可以抑制空气暴露培养诱导的角膜上皮细胞异常分化, 这与低氧培养激活了 Notch 信号通路, 抑制了 p38MAPK 信号通路有关^[15]。

3 眼表上皮疾病的诊断

3.1 干眼诊断标准

由于种族、地区以及发病率之间的区别, 目前国际上尚无统一的干眼诊断标准和分类标准, 给干眼的临床诊疗造成了不便。我们通过大量的临床观察, 结合其他国家的诊断标准, 提出了我国干眼的诊断标准, 这一诊断标准已在我国各地临床医疗机构广泛使用^[16]。

3.2 干眼严重程度及疗效判断的新指标

干眼严重程度判断对临床治疗方案的确定具有重要指导意义, 而严重程度的判断需要结合患者症状及临床体征进行综合分析。我们应用激光共焦角膜显微镜对不同类型、不同严重程度干眼患者角膜上皮进行观察, 发现干眼患者角膜上皮内免疫炎症细胞的分布和活化状态与疾病严重程度呈明显相关性, 参与疾病的发生发展, 提出应用共焦角膜显微镜观察炎症细胞密度及活化程度可以作为干眼的病情严重程度和治疗效果的客观指标^[12]。

4 眼表上皮疾病的治疗

4.1 不同类型干眼的治疗原则

引起干眼的病因众多, 因而治疗十分复杂。虽然用于干眼治疗的方法及药物较多(如人工泪液有近 30 余种), 但治疗效果仍欠理想。一些严重的干眼患者因为缺乏有效的治疗措施, 出现严重的眼表新生血管和鳞状上皮化生, 而导致失明。基于大量的临床观察与分析, 我们系统提出并规范了我国各类型干眼的治疗策略及治疗重点, 提出: 针对蒸发过强型干眼强调病因治疗及脂质替代疗法; 针对水液不足型干眼强调补充泪液治疗; 针对黏蛋白异常型干眼强调恢复眼表上皮细胞功能; 针对泪液动力学异常型干眼强调恢复其动力学正常的相关治疗; 对混合型干眼则更强调综合治疗和治疗的先后顺序^[17-18]。

4.2 治疗角膜新生血管性疾病的 K5 滴眼液

角膜新生血管常见于眼表化学伤、角膜感染、严重干眼等, 常导致明显视力下降。目前尚未发现治疗眼表新生血管性疾病的有效药物。我们利用眼表化学伤动物模型发现 K5 滴眼液对角膜新生血管的抑制作用, 其主要机制是抑制新生血管发生过程中血管内皮细胞的增殖。我们的研究发现 K5 滴眼液可以显著降低化学伤后眼表组织内血管内皮细胞生长因子的水平, 从而抑制角膜新生血管的发生^[19]。

4.3 治疗眼表上皮疾病的羊膜蛋白提取液

羊膜因为其特殊的生物学特性和弱免疫原性, 近年来广泛应用于眼表及其他组织工程领域。我们发现羊膜适用于传统治疗无效的严重干眼等眼表上皮疾病, 通过体内和体外试验, 证实羊膜具有明显抑制眼表炎症和新生血管作用, 并促进眼表上皮愈合, 其机制与抑制炎症细胞因子 TNF- α 和 IL-6 的产生, 促进炎症细胞因子 IL-10 的产生, 降低与巨噬细胞抗原提呈相关的细胞表面分子 CD80、CD86、以及 MHC-II 类抗原的表达有关^[20]。我们进一步的研究还发现羊膜基质提取液可以诱导炎症细胞凋亡, 阻止成纤维细胞向纤维母细胞方向的分化, 诱导纤维母细胞逆向分化为成纤维细胞, 以及调节间充质细胞分化中的作用, 解释了羊膜的抗疤痕形成作用^[7, 21]。

我们同时用蛋白提取法获得了羊膜蛋白提取液并应用于临床试验, 与传统羊膜移植手术相比较, 羊膜提取液减轻炎症、促进眼表上皮愈合的效果更佳, 而且避免了传统的羊膜移植等手术创伤, 为眼表上皮疾病的

治疗提供了新的手段^[22]。

4.4 抑制眼表非感染性炎症的强力霉素滴眼液

眼表上皮疾病患者往往病程很长,为了抑制眼表炎症需要长时间应用激素,而激素的长期使用会引起较多的副作用,因而寻找具有激素样抗炎作用而无明显副作用的药物一直是眼表上皮疾病治疗的关键问题.我们发现,强力霉素可以抑制体外培养的人角膜上皮细胞白细胞介素 IL-1 β 的表达,诱导人单核细胞系 THP-1 细胞凋亡,从而达到良好的抗炎效果,但强力霉素的长期全身应用亦存在副作用.鉴于此,我们研制出强力霉素滴眼液,并通过动物试验证明,局部应用强力霉素滴眼液不仅可减轻眼表面炎症,且其抑制炎症的效果与激素类似,同时无明显副作用.此研究为各类眼表上皮疾病的局部抗炎治疗提供了一种较为理想的药物^[23]。

4.5 组织工程角膜

2008 年第二次全国残疾人抽样调查统计,中国当时共有视力残疾 1 691 万人,其中角膜病致盲患者约 400 万人.大部分角膜病致盲患者可以通过角膜移植手术而重见光明,然而,由于角膜供体的极度匮乏,目前我国每年只能实施角膜移植手术 3 000 余例,绝大部分患者得不到及时治疗.角膜组织替代物,亦即组织工程角膜(tissue engineered cornea)的研制与应用,将在很大程度上缓解角膜供体的供需矛盾,因此在我国受到越来越多的关注.

我们致力于角膜组织工程研究,在组织工程角膜上皮、异种组织工程角膜基质以及组织工程角膜内皮的构建方面均进行了大量的研究.通过研究不同的异种角膜基质细胞的方法,获得了较为理想的细胞方案,并对这种组织工程材料进行了初步动物试验,取得了良好的效果^[24]。

5 结束语

通过对眼表上皮疾病系统的研究,进一步明确了眼表上皮的生理功能和眼表上皮疾病的发病机制,为治疗该类眼表上皮疾病提供了新的依据和方向.对眼表疾病的诊断和治疗提出了新的标准,通过将基础研究成果与临床应用相结合,提出了有效治疗眼表上皮疾病的新方法.这些研究成果的推广和应用,解除了广大眼表疾病患者的痛苦,取得了明显的社会效益和经济效益.

参考文献:

- [1] Thoft R A, Friend J. Biochemical transformation of regenerating ocular surface epithelium [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1977, 16(1): 14-20.
- [2] Du Y, Funderburgh M L, Mann M M, et al. Multipotent stem cells in human corneal stroma [J]. Stem Cells, 2005, 23(9): 1266-1275.
- [3] Chen Z, de Paiva C S, Luo L, et al. Characterization of putative stem cell phenotype in human limbal epithelia [J]. Stem Cells, 2004, 22(3): 355-366.
- [4] Cotsarelis G, Cheng S Z, Dong G, et al. Existence of slow-cycling limbal epithelial basal cells that can be preferentially stimulated to proliferate: implications on epithelial stem cells [J]. Cell, 1989, 57(2): 201-209.
- [5] Wang H, Tao T, Tang J, et al. Importin 13 serves as a potential marker for corneal epithelial progenitor cells [J]. Stem Cells, 2009, 27(10): 2516-2526.
- [6] Peng J, Li W, Li H, et al. Inhibition of p38 MAPK facilitates ex vivo expansion of skin epithelial progenitor cells [J]. In Vitro Cell Dev Biol Anim, 2009, 45(9): 558-565.
- [7] Li W, Chen Y T, Hayashida Y, et al. Down regulation of Pax 6 is associated with abnormal differentiation of corneal epithelial cells in severe ocular surface diseases [J]. J Pathol, 2008, 214(1): 114-122.
- [8] Li W, Hayashida Y, Chen Y T, et al. Niche regulation of corneal epithelial stem cells at the limbus [J]. Cell Res, 2007, 17(1): 26-36.
- [9] Yu D F, Chen Y, Han J M, et al. MUC19 expression in human ocular surface and lacrimal gland and its alteration in Sjogren syndrome patients [J]. Exp Eye Res, 2008, 86(2): 403-411.
- [10] Chen W, Hara K, Tian Q, et al. Existence of small slow-cycling Langerhans cells in the limbal basal epithelium that express ABCG2 [J]. Exp Eye Res, 2007, 84(4): 626-634.
- [11] Chen W, Lin H, Dong N, et al. Cauterization of central cornea induces recruitment of major histocompatibility complex class II⁺ Langerhans cells from limbal basal epithelium [J]. Cornea, 2009, 29(1): 73-79.
- [12] Lin H, Li W, Dong N, et al. Changes in corneal epithelial layer inflammatory cells in aqueous tear deficient dry eye [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2010, 51(1): 122-128.
- [13] Li W, Hayashida Y, Chen Y T, et al. Air exposure induced squamous metaplasia of human limbal epithelium [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2008, 49(1): 154-162.
- [14] Miyashita H, Higa K, Kato N, et al. Hypoxia enhances the expansion of human limbal epithelial progenitor cells in vitro [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2007, 48(8):

3586-3593.

- [15] Li C, Yin T, Dong N, et al. Oxygen tension affects terminal differentiation of corneal limbal epithelial cells [J/OL]. *J Cell Physiol*, 2011 [2010-12-20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21154773>.
- [16] 葛坚. 眼科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 541.
- [17] 赵家良. 眼科疾病临床诊疗规范教程[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2007: 51-72.
- [18] 谢立信, 王赵. 眼科学[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2007: 44-50.
- [19] Zhang Z, Ma J X, Gao G, et al. Plasminogen kringle 5 inhibits alkali burn induced corneal neovascularization [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2005, 46(11): 4062-4071.
- [20] Jiang A, Li C, Gao Y, et al. In vivo and in vitro inhibitory effect of amniotic extraction on neovascularization [J]. *Cornea*, 2006, 25(Sup.): 36-40.
- [21] Li W, He H, Chen Y T, et al. Reversal of myofibroblasts by amniotic membrane stromal extract [J]. *J Cell Physiol*, 2008, 215(3): 657-664.
- [22] Liang L, Li W, Ling S, et al. Amniotic membrane extraction solution for ocular chemical burns [J]. *Clin Experiment Ophthalmol*, 2009, 37(9): 855-863.
- [23] 刘祖国, 肖张. 多西环素对培养的人结膜上皮细胞炎症反应及凋亡的影响 [J]. *中华眼科杂志*, 2005, 41: 842-846.
- [24] Shao Y, Quyang L, Zhou Y, et al. Preparation and physical properties of a novel biocompatible porcine corneal acellularized matrix [J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2010, 46(7): 600-605.

Basic and Clinical Research Progress on Ocular Surface Epithelial Diseases

LIU Zur guo^{*}, LIU Jing, CHEN Wen-sheng, LI Wei

(Eye Institute, Affiliated Xiamen Eye Center, Fujian Provincial Key Laboratory of Ophthalmology and Visual Science, Medical College, Xiamen University, Xiamen 361005, China)

Abstract: We have focused studies on basic and clinical research of ocular surface epithelial diseases. A series of projects have been conducted related to physiology of corneal epithelial stem cells, immunity of the ocular surface, mucin expression and its function in ocular surface epithelial cells, the mechanism of ocular surface epithelial squamous metaplasia, the diagnosis and treatment of dry eye, corneal tissue engineering, and the mechanism and treatment of angiogenic eye diseases. Many significant progresses have been made in these research fields, which greatly promoted both basic and clinic research of ocular surface diseases in China, and made considerable contribution to the Chinese ophthalmology society.

Key words: ocular surface; ocular surface epithelium; ocular surface epithelial disease; basic research; clinic research