

水凝胶在人工眼角膜上的研究进展

曾 有 兰, 江 存, 孙 鹏, 陆文浩, 张全元*, 徐祖顺

(湖北大学材料科学与工程学院 功能材料绿色制备与应用教育部重点实验室, 武汉 430062)

摘要:理想的人工角膜植入材料要求物理化学性质稳定、生物相容性好、透光性高以及透气性好等,同时还应具有一定的折射能力,使得植入后能够达到矫正视力的目的。水凝胶因良好的生物相容性,及其对水溶性代谢产物如葡萄糖、营养物质、氧气等高的透过性,在眼科材料领域得到了非常广泛的应用。本文主要介绍了水凝胶材料在人工角膜上的研究进展,包括天然高分子水凝胶、合成高分子水凝胶、IPN 互穿网络水凝胶以及高折射率有机-无机复合水凝胶。

关键词:人工眼角膜; 水凝胶; 高折光率; IPN

引言

近视、远视或其它与角膜相关的屈光不正常见的眼科疾病,据报道,全世界范围内大约有一千万人由于角膜疾病或损伤而导致失明^[1,2]。准分子激光手术(LASIK)^[3~5]是最常见的屈光矫正手术,即用准分子激光通过对角膜瓣下基质层进行屈光性切削,从而降低瞳孔区的角膜曲率,达到矫正视力的目的,但 LASIK 手术会不可逆地改变角膜形状。角膜功能与其透明度紧密相关,各种角膜疾病、基质或内皮组织的损伤,都有可能降低角膜的透明度,从而导致视力损失甚至失明。角膜移植是治疗各种导致角膜混浊以及视力障碍疾病的有效方法。目前我国因角膜疾病致盲的患者有 400 万~500 万人,但由于角膜供体来源匮乏,导致大量患者不能接受角膜移植术进行治疗,同时,对于某些患有难治性角膜疾病如角膜化学烧伤、晚期眼类疱疹、Stevens. Johnson 综合征等患者而言,采用同种异体角膜移植术治疗往往会失败。因此,开发新型人工角膜植入材料,发展人工角膜移植术,以取代同种异体角膜移植,将会为大量角膜患者恢复视力带来新的希望,具有很好的应用前景^[6~8]。更重要的是,人工角膜材料的植入过程是可逆的,不需要切削或移去角膜^[9,10]。

角膜由三个负责不同功能的细胞层组成:最外层是起保护作用的多层上皮细胞;中间层是角膜基质细胞^[11],主要由 78% 的水和 16% 的胶原蛋白组成;最内层是单层的内种皮^[7],控制液体和溶解质的传输以及维持水分平衡来保证光学透明度。早在 1789 年,法国外科医生 De Quengsy^[12]就提出了用玻璃取代混浊角膜的设想。1856 年, Von Nussbaum 和 Neptuk 首次通过手术将玻璃植入兔眼。1859 年, Heusser^[13~15]将此技术应用于人体,完成了首例将玻璃人工角膜植入患者眼睛的手术,但最终因挤出而导致脱落。1905 年,德国眼科学家 Zirm^[16]首次成功实施了同异体角膜移植术,转移了人们对人工角膜研究的热情,使得人工角膜的研究基本处于停滞状态。直到第二次世界大战以后, Stone 和 Herbert^[17]发现某些飞行员对残留于眼中的有机玻璃碎片有很好的耐受性,不与眼组织发生任何反应。此后,人工角膜的研究有了突破性进展,各种合成高分子材料相继应用于人工角膜的研究^[18,19]。

10.14028/j.cnki.1003-3726.2016.08.011

收稿:2015-11-24; 修回:2016-02-21;

基金项目:国家自然科学基金项目(No. 51303047),湖北省教育厅科学技术研究计划重点项目(D2015006);

作者简介:曾 有 兰(1989—),女,硕士研究生,研究方向为生物医用高分子;

* 通讯联系人, E-mail: qyzhang142918@hotmail.com.

理想的人工角膜植入材料要求物理化学性质稳定、生物相容性好、透光性高以及透气性好等,厚度最好在 $20\mu\text{m}$ 到 $40\mu\text{m}$ 之间,生物机械性能应与人体角膜相当,同时还应具有一定的折射能力,使得植入后能够达到矫正视力的目的。

聚合物水凝胶是一种高分子网状交联体系,既能保持一定的形状,又能吸收大量的水。这种结构使其具有良好的生物相容性,并且对水溶性代谢产物如葡萄糖、营养物质、氧气等有很高的透过性^[20~22],已经广泛应用于药物释放体系、软性隐形眼镜、组织工程支架、软组织替代物等生物医药领域^[23~27],在眼科材料上也得到了广泛的应用。本文主要从材料方面介绍了水凝胶材料在人工角膜上的研究进展,包括天然高分子水凝胶、合成高分子水凝胶、IPN 互穿网络水凝胶以及高折射的有机-无机复合水凝胶。

1 天然高分子水凝胶

天然高分子具有优异的生物相容性,对人体无刺激、不敏感,良好的细胞亲和性,能促进细胞的黏附生长,是一类理想的角膜替代材料。根据角膜的结构及组成,很多研究者通过引入与角膜组织具有相似结构的天然高分子以作为角膜的替代材料。常用来制备人工角膜的天然高分子有胶原蛋白(COL)、上表皮生长因子(EGF)、壳聚糖、羊膜等^[28,29]。

胶原是天然细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的主要成分,具有较好的水溶性,免疫原性低,良好的组织相容性和亲和性。胶原凝胶能促进上皮细胞、纤维细胞和内皮细胞功能和结构的分化和成熟,有利于细胞的粘附与生长,可促进组织愈合。但是,胶原材料的稳定性和强度较差,降解快,可被胶原酶消化^[30,31]。因此,人们常通过功能化的聚合物或生物高分子与胶原蛋白进行交联,制备“类角膜”型交联胶原蛋白水凝胶以取代异体基质角膜。Griffith 小组^[32]报道了共聚物交联的胶原蛋白水凝胶型(Collagen-TERP)ECM 替代物。他们以带有杂环双功能基团的 *N*-丙烯酰氧基琥珀酰亚胺(NHS)作为交联剂,通过与胶原蛋白上的氨基及 *N*-异丙基丙烯酰胺和丙烯酸上的不饱和双键进行化学反应将其交联起来,制备了交联的胶原蛋白-*N*-异丙基丙烯酰胺/丙烯酸/*N*-丙烯酰氧基琥珀酰亚胺共聚物(PNiPAAm-coAAc-coASI, TERP)水凝胶。通过接枝细胞粘附多肽 YIGSR,该水凝胶可以很好地促进上皮细胞的分化和神经生长,植入猪角膜后也展示了很好的上皮细胞、基质及神经再生效果。

Griffith 小组^[33]还制备了胶原蛋白-壳聚糖杂化的复合水凝胶。他们以 EDC/NHS 作为交联剂或采用混合的 PEG-DBA/EDC/NHS 交联体系,成功地将壳聚糖分子通过共价键的形式嵌入胶原分子中,得到了具有生物及物理协同效应的混合聚合物网络(hybrid polymer networks, HPN)。所制备的 HPN 水凝胶具有优异的光学性能、良好的机械性能及缝合适应性,同时对葡萄糖和蛋白质也有很好的渗透性。动物实验表明,HPN 水凝胶具有优异的生物相容性,将其植入猪角膜 12 个月后,角膜上皮细胞、基质及神经成功再生,与主体角膜无缝结合。

华南理工大学的王迎军教授研究小组^[34]也利用 EDC/NHS 的交联作用,成功制备了交联的胶原-明胶-透明质酸仿生人工角膜,细胞毒性实验显示,水凝胶具有良好的生物相容性,人角膜上皮细胞可以很好地在水凝胶表面黏附及增殖。最近,王迎军教授小组^[35]还以 EDC/NHS 为交联剂,将柠檬酸引入胶原蛋白中,制备了柠檬酸交联的胶原蛋白膜。研究结果显示,该水凝胶具有较好的机械性能,且柠檬酸交联后的水凝胶对胶原酶的降解耐受性要优于 EDC 交联的胶原蛋白膜。细胞实验显示水凝胶无毒性且人角膜上皮细胞可以很好地在膜表面增殖。通过板层角膜移植术植入兔眼后发现,胶原蛋白膜水凝胶可以很好地与兔眼缝合,10 天左右,上皮组织即可完全形成,30 $\pm$ 5 天以内角膜即可完全恢复透明。该水凝胶植入兔眼后,6 个月内没有炎症发生,也没有任何排斥反应,同时有角膜新生血管形成。从切片角膜组织发现手术部位有基质细胞及新生角膜基质,说明角膜基质已经成功修复。

此外,还有很多的研究者利用天然高分子来组装制备人工眼角膜,如丝心蛋白、多肽、壳聚糖等^[36,37],如 Griffith 小组^[38]提出将丝心蛋白应用到人工眼角膜移植上,他们将蚕茧中提取的蚕丝纤维制成丝素

膜,然后在其表面培养角膜缘上皮细胞、角膜基质细胞和角膜内皮细胞从而组合成人工眼角膜,植入兔眼后显示了很好的耐受性,图 1 为丝心蛋白与细胞培养相结合组装出人工眼角膜的流程图。

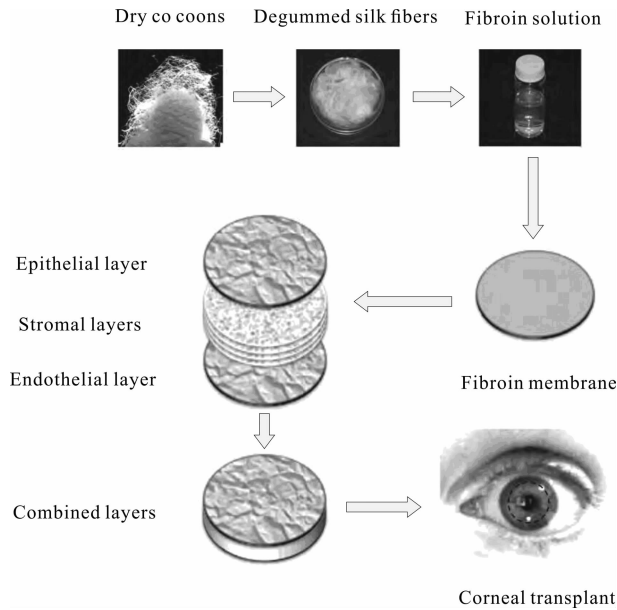


图 1 丝心蛋白与细胞培养相结合组装出人工眼角膜的流程图^[38]
Figure 1 Flow chart of proposed strategy for fabricating an artificial corneal transplant using silk fibroin membranes in conjunction with cultured cells ^[38]

2 聚甲基丙烯酸羟乙酯型水凝胶(PHEMA)

聚甲基丙烯酸羟乙酯(PHEMA)^[39]具有优异的生物学性能,如亲水性、对氧气的渗透性、稳定性、柔软性等,是使用最广泛的生物材料之一。从上个世纪 50 年代末开始,PHEMA 就已经开始作为一种软性隐形眼镜材料在使用,市面上很多软性隐形眼镜都是由 PHEMA 及其共聚物制成的。上个世纪 90 年代初期,澳大利亚 Lion 眼科研究所的 Chirila 等^[40,41]根据 HEMA 和水通过不同配比可以聚合成具有不同形状、结构和性能的聚合物这一特性,研制了一种新型的、具有核壳结构的一体型人工角膜(AlphaCor),其周边支架和光学镜柱均由 PHEMA 构成,多孔的周边支架是由 20%的水和 80%的 HEMA 组成,呈海绵状结构,透明的光学镜柱是由 30%的水和 70%的 HEMA 组成,相同的化学特性保证了两个部分连接的牢固性,但两部分含水量不同,因而又有各自的物理特性。周边支架是多孔结构,允许组织向内生长,同时周边支架和光学镜柱通过 IPN 结构连接,可以防止这个界面的裂开、渗漏和向下生长^[42],图 2 为 AlphaCor™人工眼角膜的实物图。

周边支架的高水含量是其海绵状微孔结构决定的,但这会导致机械强度较差,可能不足以进行手术缝合,会诱发角膜表层基质溶解和挤出。Xiang 等^[43]通过用透明质酸(HA)和碳化的明胶(CG)处理多孔 PHEMA 周边支架,用聚乙二醇 700 来处理透明的中心镜柱,成功制备了 T-型人工眼角膜,这种选择性的表面修饰能够有效地促进细胞在角膜纤维状支架上的粘附,同时阻止细胞在角膜光学中心部位粘附,从而更好地促进角膜的重建,提高角膜的生物整合性能,而且,中心镜柱的水含量为 82±3%(与人类本体角膜水含量 78%比较接近^[27])。研究结果表明,通过对 PHEMA 进行多功能的表面修饰,所设计的 T-型人工眼角膜能弥补 AlphaCor 型人工眼角膜的缺陷提高整体的机械稳定性,并能长期与主体整合。图 3 为 T-型人工眼角膜的实物图。



图 2 AlphaCor™ 型人工眼角膜^[42]
Figure 2 AphaCor™ keratoprosthesis^[42]

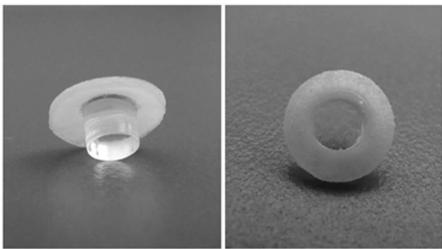


图 3 T-型 PHEMA 人工眼角膜^[43]
Figure 3 T-style PHEMA artificial cornea^[43]

3 聚乙醇型水凝胶(PVA)

PVA 水凝胶与人体组织具有高度的相容性,无副作用、无毒、无降解现象、化学性质稳定,具有良好的机械性能且含水量较高,已被广泛用于生物医学领域的不同区域,包括软接触镜、软骨修复、药物释放等^[44~45]。PVA 水凝胶具有良好的生物相容性和能阻止蛋白质表面粘附的特性,被广泛用于人工眼角膜的研究,但是由于 PVA 水凝胶的含水量比较高,往往导致其力学性能较差,所以将 PVA 与其它的生物材料进行复合,能最大限度发挥其优点,改善其缺点。

Hisatishi 等^[46]将 PVA 粉末和羟基磷灰石(HAp)颗粒通过粒子揉捏法合成出物理交联的 PVA-HAp 复合水凝胶,再利用异氰酸酯对 PVA-HAp 进行表面活化从而引入胶原蛋白,制备出 PVA-COL-Hap 多孔水凝胶,并通过调节 PH 值、处理时间和 HAp 的结晶度来控制微孔结构的大小。细胞粘附实验表明,鸡胚胎角膜细胞能在水凝胶表面很好的粘附和增殖,同时具有微孔结构的 PVA-COL-Hap 复合水凝胶的杨氏模量为 $6.86 \times 10^4 \text{ Pa}$,对葡萄糖的渗透通量为 $489.9 \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$,说明所制备的复合水凝胶无毒、具有良好的机械性能且营养物质能较好地透过。邱岗峰^[47]利用物理交联法制备出了多孔 β -磷酸三钙/PVA 复合水凝胶人工角膜周边支架材料,并对材料进行了迟发型超敏反应、急性全身毒性、体外细胞毒性和皮内反应等生物相容性测试,实验结果表明各项测试结果均合格。熊洁^[48]制备了纳米羟基磷灰石(HA)/PVA 多孔复合水凝胶,细胞毒性实验表明,复合水凝胶具有良好的组织相容性,对兔角膜纤维细胞无明显毒性,同时不影响细胞的正常营养代谢,而且兔角膜成纤维细胞能够在材料表面黏附生长,并向支架空隙迁移增殖。

4 IPN 互穿网络水凝胶

由于水凝胶的含水量较高,导致材料的机械性能会比较差。IPN^[49]是一种独特的交联“合金”,通过

化学交联施加强迫互容作用,是聚合物链互相缠结形成相互贯穿的交联聚合物网络,达到抑制热力学上相分离的目的,增加两种组分间的相容性,形成结构比较精细的共混聚合物,大幅度的提高材料的机械性能。很多的研究者利用这一结构的特性,以提高人工眼角膜的综合性能,例如早期的 AlphaCor 型人工眼角膜裙边就利用了 IPN 结构。

Christopher 小组^[50]成功制备出 PEG/PAA IPN 型水凝胶,并将所制备的水凝胶移植到兔的角膜基质内,并随机将其中的 6 只兔子培养 2 个月,2 只培养 6 个月,2 只培养 9 个月、1 只培养 12 个月,并每个月对兔子进行评估,观察兔子移植后的现象,看其是否发生挤出、水凝胶是否透明、上皮细胞是否向内生长,以及其它的并发症。指定时间后,对眼睛无核处理,对角膜进行组织学和免疫学处理,观察其各方面的性能。其中 6 只植入了两个月的兔子的水凝胶一部分光学透明一部分有轻霾,然而并没有观察到上皮缺陷,随着植入时间的延长,有上皮缺陷发展而且角膜变薄,植入了 16 个月的兔子发生了上皮植入并且角膜变薄,但是兔子的体重正常增加且没有观察到行为异常,表明材料无毒副作用,同时也表明材料的耐候性不强。

Park^[51]为了提高 PEG 水凝胶的机械性能,改善细胞的吸附性,通过两步连续的紫外光(UV)引发聚合,将 PHEMA 整合到 PEG 水凝胶里,利用胶原蛋白里的氨基甲酸酯与 PHEMA 中的羟基结合,对其表面进行修饰,以改善水凝胶细胞吸附性能,测试表明,成功制成无毒、光学透明且细胞能在水凝胶表面很好地吸附并传播的胶原蛋白 PEG/PHEMA IPN 型水凝胶。

5 高折射率的有机-无机复合水凝胶

理想的人工角膜材料不仅要有稳定的物理化学性能和良好的生物相容性,还应具有一定的折射能力,以达到矫正视力的目的。然而,由于水的折射率较低(1.33),导致高含水量的水凝胶生物材料的折射率也相对较低。如 Griffith 小组^[52]通过 EDC/NHS 的交联作用,将吡喃半乳糖与 I 型胶原结合,制备了具有 IPN 结构的水凝胶,水凝胶的平衡含水量最高可达到 92%,但是折射率只有 1.34。Griffith 小组^[53]制备出胶原蛋白 III 聚合水凝胶,材料的平衡含水量为 90%,但是材料的最终折射率为 1.35,均低于人角膜的折射率 1.373~1.380^[54]。

从矫正视力的角度来说,为了获得合适的折射能力,较低的折射率意味着需要相对较厚的光学中心,这样就会增加手术的风险,术后各种综合症的发生几率也会相对较高,同时,角膜材料的折射率越高,达到同一屈光度所需的光学中心就可以越薄,最终设计的人工角膜植入材料就会越薄、越小,这样也有利于手术时的小切口植入,加快创口的愈合速度。

提高材料折射率的方法主要有两种,一是引入高摩尔折射率的原子或原子团如硫、卤素元素、芳环等^[55],但对材料折射率的改变相对较小。另一种提高材料的折射率极为有效的方法是在聚合物基体中引入具有高折射率的无机纳米颗粒。近年来,TiO₂、ZnS、ZnO 等纳米颗粒已经广泛地引入各种聚合物基体,以提高复合材料的折射率^[56]。理论计算和实验数据均表明,复合材料的折射率随着聚合物基体中掺杂的纳米颗粒的含量增加而线性增加^[57]。然而,对于水凝胶材料,由于具有较高的含水量,在引入无机纳米颗粒提高其折射率的时候,如何保证纳米粒子的分散稳定性,保证水凝胶材料的光学透明度,是其能否应用于人工角膜植入材料的关键。

张全元等^[58]通过湿化学法,采用巯基乙醇(ME)对 ZnS 进行表面包覆,合成了直径约为 3nm 的 ZnS 纳米颗粒,并通过共价键连接的形式将 ME 包覆的 ZnS 纳米颗粒引入 HEMA 中,然后通过紫外引发聚合,经固化后再引入第二个网络聚丙烯酸(PAA),获得了具有 IPN 结构的水凝胶纳米复合材料。图 4 为 ZnS/PHEMA/PAA IPN 水凝胶纳米复合材料的结构示意图。由于无机纳米颗粒与有机相之间是通过牢固的共价键连接,颗粒高度分散,达到分子级分散水平,所制备的复合材料是透明的,含水量高达 60%(wt)。无机纳米粒子的引入极为有效地提高了复合材料的折射率,其在干态和湿态下的折射率分别达到

了 1.65 和 1.49,湿态下的折射率远高于其他的水凝胶型眼科材料。材料对原代人角质形成细胞基本不显示毒性,体现出良好的生物相容性。同时,共价键作用能够很好地保证 ZnS 纳米颗粒的分散稳定性,将材料在水中浸泡两个月,没有发现有 Zn^{2+} 溶出,材料的折光率也没有发生变化。这是首次将高折射率的无机纳米颗粒引入水凝胶体系,制备出高折射率的水凝胶复合材料,在人工角膜植入上有着极大的应用潜力。

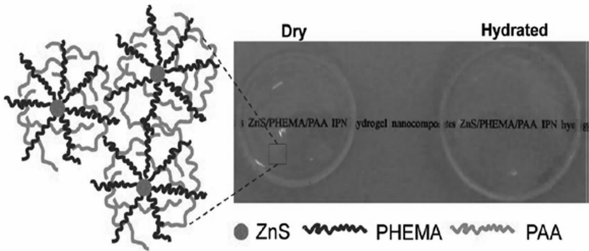


图 4 ZnS\PHEMA\PAA IPN 水凝胶纳米复合材料的结构示意图^[58]
Figure 4 The structural representation of ZnS\PHEMA\PAA IPN hydrogel nanocomposite^[58]

通过共价键将高折射率的无机纳米粒子引入聚合物体系中,虽然能够保证粒子在聚合物中长期的稳定性和分散性,但是纳米粒子的掺杂量是固定的,无法自动调节,使得所制备的复合材料的折射率也无法调节。张全元等^[59]还将不同含量的 ZnS 纳米粒子引入对其具有稳定作用的 *N*-乙烯吡咯烷酮(PVP)和 *N,N*-二甲基丙烯酰胺(PDMAA)可聚合单体混合液中,再通过紫外引发聚合,制备了一系列具有高折射率且折射率可调的 ZnS/PVP/PDMAA 水凝胶纳米复合材料,以满足不同视力矫正的需求。结果表明,ZnS 纳米粒子在 PVP/PDMAA 共聚物中有很好的分散稳定性,即使在纳米相高达 60%(wt)的含量下,水凝胶仍然保持很好的光学透明性。如图 5 所示,当 ME-ZnS 纳米粒子的含量从 30%(wt)变化到 60%(wt)时,ZnS/PVP/PDMAA 水凝胶纳米复合材料的平衡含水量从 82.0%(wt)下降到 66.8%(wt),其在干态和湿态时的折射率分别为 1.58~1.70 和 1.38~1.46。同时,将水凝胶复合材料在水中浸泡一个月后其折射率仍然没有变化,说明 ZnS 纳米粒子在水凝胶中有很好的稳定性。细胞实验表明水凝胶对人角膜上皮细胞在内的多种常见细胞基本都不显示毒性。水凝胶材料植入兔眼 3 周后,兔眼对植入材料仍然具有很好地耐受性,角膜保持透明,而且也没有发现伤口渗漏、感染、炎症等情况,表明 ZnS 纳米粒子的引入并没有增加材料的毒性,水凝胶复合材料具有很好的生物相容性。

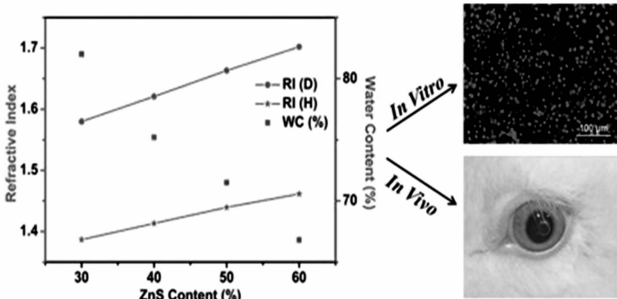


图 5 ZnS/PVP/PDMAA 水凝胶的折射率和平衡含水量的变化曲线和体内体外表征^[59]
Figure 5 The refractive index and equilibrium water content of ZnS/PVP/PDMAA hydrogel and the characterization in vivo and in vitro^[59]

6 结论与展望

目前,水凝胶由于优异的生物相容性、良好的吸水性和光学透明性,在人工眼角膜上已经有了越来越

广泛的应用,制备出具有高折射率特别是折射率具有可调控性的人工眼角膜,不仅能适应不同视力矫正的需求,同时也有利于手术时的小切口植入,降低手术后的并发症及炎症,更有利于眼疾患者的康复,是一类比较有应用前景的人工角膜材料。

参考文献:

- [1] Klenkler B J, Griffith M, Becerril C, West-Mays J A, Shearown H. *Biomaterials*, 2005, 26: 7286~7296.
- [2] 张志雄, 奚廷斐. 中国医疗器械信息, 2013, (6): 6~10.
- [3] Yildirim A, Cakir H, Kara N, Uslu H. *Contact Lens Anterior Eye*, 2014, 37(6): 469~472.
- [4] Donoso R, Díaz C, Villavicencio P. *Arch Soci Españ Oftalmol*, 2015, 90(7): 257~263.
- [5] Yuksel N, Bilgihan K, Hondur A M, Yildiz B, Yuksel E. *Cont Lens and Anterior Eye*, 2014, 37(3): 132.
- [6] Ahn J, Kuffova L, Merrett K, Mitraa D, Forrester J V, Li F F, Griffiths M. *Acta Biomater*, 2013, 9(8): 7796~7805.
- [7] Griffith M, Jackson W B, Lagali N, Merrett K, Li F, Fagerholm P. *Eye*, 2009, 23: 1985~1989.
- [8] 张旭, 李效岩, 中原由木子, 张劲松. 中国实用眼科杂志, 2010, 28(12): 1279~1284.
- [9] Evans M D M, Xie R Z, Fabbri M, Bojarski B, Chaouk H, Wilkie J S, McLean K M, Cheng H Y, Vannas A, Sweeney D F. *Invest Ophth Vis Sci*, 2002, 43(10): 3196~3201.
- [10] Khan B D, Dohlman E J, Claes H. *Curr Opin Ophthalmol*, 2001, 21(4): 282~287.
- [11] Myung D, Farooqui N, Waters D, Schaber S, Koh E, Carrasco M, Noolandi M, Frank C M, Christopher N T. *Curr Eye Res*, 2008, 33(1): 29~43.
- [12] Cortina M S, Cruz J. *Keratoprostheses and Artificial Corneas*. Chicago: Springer Berlin Heidelberg, 2015, 13.
- [13] Lee S H, M. Cortina N S, Cruz J. *Keratoprostheses and Artificial Corneas*, Springer Berlin Heidelberg, 2015, 13~16.
- [14] Lai J Y, Hsiue G H. *React Funct Polym*, 2007, 67(11): 1284~1291.
- [15] Chirila T V. *Biomaterials*, 2001, 22(24): 3311~3317.
- [16] Moffatt S L, Cartwright V A, Stumpf T H. *Clin Experiment Ophthalmol*, 2005, 33(6): 642~657.
- [17] Stone W J, Herbert E. *Am J Ophthalmol*, 1953, 36(62): 168.
- [18] Chirila T V, Walker L N, Constable I J, Thompson D E, Barrett G D. *J Cataract Refract Surg*, 1991, 17(2): 154~162.
- [19] Ajay S, Jamie B, Stacy S, Ajoy V, Elizabeth O. *Pediatr res*, 2008, 63(5): 535~544.
- [20] Alzari V, Ruiui A, Nuvoli D, Sanna R, Martinez J I, Appelhans D, Voit B, Zschoche S, Mariani A. *Polymer*, 2014, 55(21): 5305~5313.
- [21] 刘环宇, 叶静仪, 梁佩莹. 化工时刊, 2014, 28(1): 11~14.
- [22] Eef V W, Cristian M. *Contact Lens Anterior Eye*, 2015, 38(3): 157~162.
- [23] White C J, McBride M K, Pate K M, Tieppo A, Byrne M E. *Biomaterials*, 2011, 32(24) 32: 5698.
- [24] Lucas C, Maria B A, Sebastian G F. *Sensor Actuat B-Chem*, 2015 (211): 125~130.
- [25] Costa A M S, Mano J F M. *Eur Polym J*, 2015 (72): iii~xvii.
- [26] Annabel L, Buther G S, Offeddu M L O. *Trends Biotechnol*, 2014, 32(11): 564~570.
- [27] Park S J, Lee Y J, Heo D N, Kwon I K, Yun S K, Kang J Y, Lee S H. *Sens Actuators B Chem*, 2015, (215): 133~141.
- [28] Klenkler B J, Dwivedi D, West-Mays J A, Sheardown H. *J Biomed Mater Res A*, 2010, 93A(3): 1043~1049.
- [29] David P S O. *J Optom*, 2014, 7(3): 113~124.
- [30] Fratzl P. *Collagen: structure and mechanics, an Introduction*, Springer US, 2008: 1~13.
- [31] Richard F H, Malcolm P. *Extracellular matrix, ECM*, Springer Netherlands, 2012: 461~480.
- [32] Li F F, Carlsson D, Lohmann D, Suuronen E, Vascotto S, Kobuch K, Sheardown H, Munger R, Nakamura M, Griffith M. *PNAS*, 2003, 100(26): 15346~15351.
- [33] Rafat M, Li F F, Fagerholm P, Lagali N S, Watsky M A, Munger R, Matsuura T, Griffith M. *Biomaterials*, 2008, 29(29): 3960~3972.
- [34] Liu Y, Ren L, Wang Y J. *Mater Sci Eng C*, 2013, 33(1): 196~201.
- [35] Zhao X, Liu Y, Li W C, Long K, Wang L, Liu S, Wang Y J, Ren L. *Mater Sci Eng C*, 2015, 55(1): 201~208.
- [36] Altman G H, Diaz F, Jakuba C, Calabro T, Horan R L, Chen J S, Lu H L, Richmond J, Kaplan D L. *Biomaterials*, 2003, 24(3): 401~416.
- [37] Matson J B, Stupp S I. *Chem Commun*, 2012, 48: 26~33.
- [38] Griffith M, Harkin D G. *Curr Opin*, 2014, 25: 240~247.

[39] 卢琼,聚甲基丙烯酸羟乙酯水凝胶的合成与改性研究,广州,华南理工大学硕士论文,2005.

[40] Chirila T V, Constable I J, Crawford G J, Vijayasekaran S, Thompson D E, Chen Y H, Fletcher W A, Griffin B J. *Biomaterials*, 1993, 14(1): 26~38.

[41] Chirila T V. *Biomaterials*, 2001, 22(24):3311~3317.

[42] Hicks C R, Crawford G J, Lou X, Tan D T, Snibson G R, Sutton G, Downie N, Werner L, Chirila T V, Constable I J. *Eye*, 2003, 17, 385~392.

[43] Xiang J, Sun J G, Hong J X, Wang W T, Wei A J, Le Q H, Xu J J. *Mater Sci Eng C*, 2015, 50(1): 274~285.

[44] Shi Y, Xiong D S, Zhang J F. *Tribol Int*, 2014, 78: 60~67.

[45] Jiang S, Liu S, Feng W H. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2011, 4(7): 1228~1233.

[46] Hisatoshi K, Masabumi K, Tetsushi T. *Mater Sci Eng C*, 2004, 24: 729~735.

[47] 邱岗峰,石春芝,周金生,中国组织工程研究,2013, 17(3): 445~451.

[48] 熊杰,邓应平,王语诗. *重庆医学*,2014, 43(9): 1098~1103.

[49] Myung D, Duhamel P E, Cochran J R. *Biotechnol Prog*, 2008,24, 735~741.

[50] Zheng L L, Vanchinathan V, Dalal R, Noolandi J, Waters D J, Hartmann L, Cochran J R, Frank C W, Yu C Q, Ta C N. *J Biomed Mater Res A*, 2015, 103(10): 3157~3165.

[51] Sangphil P, Seung H N, Won-Gun K. *J Appl Polym Sci*, 2012, 123(2): 637~645.

[52] Deng C, Li F F, Hackett J M, Chaudhry S H, Tol F N, Toye B, Hodge M, Griffith M. *Acta Biomater*, 2010, 6(1): 187~194.

[53] Merrett K, Liu W G, Mitra D, Camm K D, McLaughlin C R, Liu Y W, Watsky M A, Li F F, Griffith M, Fogg D E. *Biomaterials*, 2009, 30(29): 5403~5408.

[54] Duncan T J, Tanaka Y, Shi D, Kubota A, Quantock A J, Nishida K. *Biomaterials*, 2010, 31(34): 8996.

[55] You N H, Fukuzaki N, Suzuki Y, Nakamura Y, Higashihara T, Ando S, Ueda M. *J Polym Sci A Poly Chem*, 2009, 47(17): 4428~4434.

[56] Lü C L, Cui Z C, Li Z, Yang B, Shen J C. *J Mater Chem*, 2003,13(3): 526~530.

[57] Lü C L, Cui Z C, Wang Y, Li Z, Guan C, Yang B, Shen J C. *J Mater Chem*, 2003, 13(9), 2189~2195.

[58] Zhang Q Y, Fang Z, Cao Y, Du H M, Wu H, Beuerman R, Chan-Park M B, Duan H W, Xu R. *Macro Lett*, 2012, 1(7): 876~881.

[59] Zhang Q Y, Su K, Chan-Park M B, Wu H, Wang D A, Xu R. *Acta Biomater*, 2014, 10(3): 1167~1176.

The Research Progress of Hydrogel toward Artificial Cornea

ZENG You-lan, JIANG Cun, SUN Peng, LU Wen-hao, ZHANG Quan-yuan* , XU Zu-shun
(*Wuhan Key Laboratory for the Green Preparation and Application of Functional Materials , Ministry of Education, College of materials science and engineering , Hubei University, Wuhan 430062, China*)

Abstract: Ideal keratoprosthesis implantation material requires stable physical and chemical properties, excellent biological compatibility, high transparency, good air permeability and has certain refractive power, which make the implanted to reach the corrected visual acuity. Hydrogel has been widely used in the department of Ophthalmology, due to good biocompatibility and high permeability to water soluble metabolites such as glucose, nutrients, oxygen and so on. In this article, We provide a critical review of research and development of hydrogel-based artificial cornea from a materials perspective, including natural polymer hydrogels, synthetic polymer hydrogels, interpenetrating polymer network hydrogels and organic-inorganic composite hydrogels with high refractive index.

Key words: Artificial cornea; Hydrogel; High refractive index; IPN