

# 保留上皮角膜胶原交联术治疗青少年圆锥角膜的疗效分析

张佳 陈世豪 李旻旻 丁萍 王勤美

325027 温州医科大学附属眼视光医院

通信作者:陈世豪,Email:chenle@rocketmail.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.02.009

**【摘要】** **背景** 圆锥角膜是一种角膜进行性膨隆和变薄的疾病,常于青少年时期发病,伴随不同程度的视觉质量下降。角膜胶原交联术(CXL)是利用维生素 B2 和紫外线 A(UVA)之间的光氧化反应来增加角膜硬度,延缓甚至阻止圆锥角膜膨隆的进展。**目的** 评估保留上皮 CXL 治疗青少年圆锥角膜的安全性和有效性。**方法** 纳入 2010 年 2 月至 2013 年 3 月于温州医科大学附属眼视光医院拟行保留上皮 CXL 的原发性圆锥角膜患者 9 例 10 眼,年龄 13~17 岁,平均(15±1)岁。术中使用质量分数 0.1% 丁卡因滴眼液作为促渗剂点眼,再使用质量分数 0.5% 核黄素液点眼至前房饱和状态,最后使用强度为 3 mW/cm<sup>2</sup> 的紫外线 A 照射 30 min。术后 7 d、1 个月、3 个月、6 个月及 12 个月测量远距裸眼视力(UDVA)、远距矫正视力(CDVA)、球镜度、柱镜度、等效球镜度(SE)、角膜前表面最大角膜曲率值(K<sub>max</sub>)、角膜前后表面高度值、角膜最薄点厚度。术后 7 d 测量角膜内皮细胞密度(ECD)。记录术后角膜上皮愈合时间。**结果** 保留上皮 CXL 术后角膜上皮平均愈合时间为(1.4±0.8)d。术后 12 个月时,平均 UDVA、CDVA 分别从术前的 1.02±0.16 和 0.34±0.20 改善至 0.77±0.18 和 0.25±0.15,平均球镜度和 SE 分别从(-7.15±3.00)D 和(-9.26±3.23)D 改善为(-5.28±2.05)D 和(-7.05±2.08)D,平均 K<sub>max</sub> 从(64.1±11.9)D 降低至(61.8±10.4)D,差异均有统计学意义( $t=4.251, 3.750, -2.515, -2.597, 2.304$ , 均  $P<0.05$ )。术前与术后 12 个月平均柱镜度、角膜最薄点厚度比较差异均无统计学意义( $t=-1.331, 0.328$ , 均  $P>0.05$ )。术前与术后 7 d ECD 的比较差异无统计学意义( $t=1.205, P>0.05$ )。有 2 眼分别在术后 3 个月和术后 6 个月开始出现持续的角膜基质混浊。**结论** 保留上皮 CXL 能够安全、有效地延缓或阻止青少年圆锥角膜的进展。

**【关键词】** 圆锥角膜;角膜胶原交联术;青少年;视觉/治疗效果

**基金项目:** 国家科技支撑计划项目(2012BAI08B05);温州市科技计划项目(首批重点创新团队)(C20120009-02);温州市科技计划项目(Y20140396);温州医科大学附属眼视光医院创新引导项目(YNCX201103)

**Clinical results of transepithelial corneal collagen cross-linking for pediatric keratoconus** Zhang Jia, Chen Shihao, Li Yini, Ding Ping, Wang Qinmei

The Affiliated Eye Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325027, China

Corresponding author: Chen Shihao, Email: chenle@rocketmail.com

**[Abstract]** **Background** Keratoconus is a progressive corneal thinning and protrusion disease that develop in the age of puberty, resulting in a certain extent impairment of visual function. Corneal collagen cross-linking (CXL) increases the stiffness of the cornea through the photooxidation of ultraviolet A (UVA) and riboflavin, with the aim to postpone and prevent the progression of keratoectasia. **Objective** This study was to evaluate the safety and efficacy of transepithelial CXL in the treatment of pediatric keratoconus. **Methods** Ten eyes of 9 pediatric patients with keratoconus undergoing transepithelial CXL were enrolled from February 2010 to March 2013 in Affiliated Eye Hospital of Wenzhou Medical University, with the mean age was (15±1) years (range from 13 years to 17 years). After topical anesthesia (0.1% tetracaine) for 15 minutes, 0.5% riboflavin was applied until it was saturated in the anterior chamber, then UVA with the intensity of 3 mW/cm<sup>2</sup> was performed on the cornea for 30 minutes. The uncorrected distance visual acuity (UDVA), corrected distance visual acuity (CDVA), refractive error, topography, corneal thinnest thickness were measured 7 days, 1 month, 3 months, 6 months and 1 year after operation. Endothelium

cell density (ECD) was measured 7 days after operative. **Results** The mean corneal reepithelization time was  $(1.4 \pm 0.8)$  days. The UDVA and CDVA were significantly improved from preoperative  $1.02 \pm 0.16$  and  $0.34 \pm 0.20$  to postoperative  $0.77 \pm 0.18$  and  $0.25 \pm 0.15$ , respectively ( $t=4.251, 3.750$ ; both at  $P<0.05$ ). The refractive sphere and spherical equivalent significantly changed from preoperative  $(-7.15 \pm 3.00)$  D and  $(-9.26 \pm 3.23)$  D to postoperative  $(-5.28 \pm 2.05)$  D and  $(-7.05 \pm 2.08)$  D 1 year, respectively ( $t=-2.515, -2.597$ ; both at  $P<0.05$ ). Maximum K-value ( $K_{max}$ ) was significantly decreased from preoperative  $(64.1 \pm 11.9)$  D to postoperative  $(61.8 \pm 10.4)$  D ( $t=2.304, P<0.05$ ). The refractive cylinder, corneal thinnest thickness and ECD showed no significant differences between preoperation and postoperation ( $t=-1.331, 0.328, 1.205$ ; all at  $P>0.05$ ). Stromal opacity was observed in 2 eyes 3 months and 6 months after operation, respectively. **Conclusions** Transepithelial CXL is safe and effective in prolonging or halting progression in adolescent keratoconus.

**[Key words]** Keratoconus; Transepithelial; Corneal collagen cross-linking; Adolescent; Ocular/Treatment outcome

**Fund program:** National Science & Technology Pillar Program (2012BAI08B05); Science & Technology Program of Wenzhou (C20120009-02, Y20140396); Innovation and Guidance Program of the Affiliated Eye Hospital of Wenzhou Medical University (YNCX201103)

圆锥角膜是一种角膜中央或旁中央进行性膨隆和变薄的疾病,常于青少年时期发病,伴随不同程度的视觉质量下降。处理早中期圆锥角膜的传统方法为配戴框架眼镜和角膜接触镜、角膜基质环植入术,但这些方法只能暂时提高视觉质量,不能控制角膜膨隆的进程。角膜胶原交联术 (corneal collagen cross-linking, CXL) 是利用维生素 B2 和紫外线 A (ultraviolet A, UVA) 之间的光氧化反应来增加角膜纤维间的共价键,从而增加角膜硬度,延缓甚至阻止角膜膨隆的进展<sup>[1]</sup>。随着 CXL 在成人长期临床观察中的安全性和有效性得到肯定后<sup>[2-4]</sup>,研究者开始关注其在青少年圆锥角膜患者中的应用。本研究选择保留上皮 CXL 治疗青少年圆锥角膜,并对术后的安全性和有效性进行评估。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

采用前瞻性、非随机临床研究。连续收集 2010 年 2 月至 2013 年 3 月于温州医科大学附属眼视光医院拟行保留上皮 CXL 的原发性圆锥角膜患者 9 例 10 眼纳入本研究,其中男 5 例 6 眼,女 4 例 4 眼;年龄 13 ~ 17 岁,平均  $(15 \pm 1)$  岁。纳入标准:年龄 < 18 周岁者;患有原发性圆锥角膜,并处于进展阶段者;佩戴角膜接触镜 (包括软性角膜接触镜及硬性角膜接触镜) 后仍无改善或无法耐受角膜接触镜者;无眼部手术史者;无其他影响视力的眼部疾病者。排除标准:其他眼部活动性疾病患者;单纯疱疹病毒性角膜炎、青光眼或青光眼疑似患者;免疫力低下、过敏体质、有结缔组织疾病或自身免疫性疾病的患者;对研究中所用药物过敏的患者;研究期间参加其他眼科临床试验的患者。本研究经温州医科大学附属眼视光医院伦理委员会审批通过

(审批文号:KYK[2015]21 号),所有患者的监护人同意并签署知情同意书。

### 1.2 方法

术前 1 周术眼点马来酸噻吗洛尔滴眼液每天 2 次,术前 3 d 用质量分数 0.5% 左氧氟沙星滴眼液点眼,每天 4 次。所有术眼接受保留上皮 CXL。术眼经泪道冲洗、结膜囊冲洗后,用质量分数 0.5% 碘伏消毒眼睑及面部皮肤。放置开睑器,质量分数 0.1% 丁卡因滴眼液点眼,每分钟 1 次,共 15 次;使用裂隙灯显微镜观察确定角膜上皮已经疏松,质量分数 0.5% 核黄素液点眼,每分钟 1 次,直至裂隙灯显微镜下用钴蓝光检查确定核黄素已渗透整个角膜基质层并进入前房房水中呈饱和状态后停止点眼,平均耗时  $(43 \pm 10)$  min (30 ~ 60 min);SP-3000 A 型超声测厚仪 (日本 Tomey 公司) 测量角膜厚度,确保最小角膜厚度在 400  $\mu$ m 以上;校准能量后,使用 UVA 仪 (UV-X, 瑞士 IROC 公司) 进行照射,波长为 365 nm,强度为 3 mW/cm<sup>2</sup>,直径为 9 mm,时间为 30 min,照射过程中适时点人工泪液滴眼液,避免角膜表面过于干燥;如患者眼痛可给予表面麻醉滴眼液点眼。UVA 照射结束后,妥布霉素地塞米松滴眼液点眼,给予绷带型角膜接触镜 (欧舒适,美国强生公司)。术后嘱患者妥布霉素地塞米松滴眼液点眼每天 4 次,普拉洛芬滴眼液每天 4 次,重组人表皮生长因子衍生物滴眼液点眼每 2 小时 1 次,右旋糖酐羟丙甲纤维素滴眼液点眼,每 2 小时 1 次,角膜上皮愈合后停用重组人表皮生长因子衍生物滴眼液,其余滴眼液继续用至术后 1 周。术后 1 d 仅行裂隙灯显微镜检查上皮愈合情况,密切观察未愈合的患者直至上皮愈合。于术后 7 d、1 个月、3 个月、6 个月及 12 个月对患者进行如下评估:在半暗室环境下使用 RT-2100 主

觉验光仪(日本 NIDEK 公司)测量远距裸眼视力(uncorrected distance visual acuity, UDVA)、远距矫正视力(corrected distance visual acuity, CDVA)、球镜及柱镜度,等效球镜度(spherical equivalent, SE)根据球柱镜度换算所得;采用 Pentacam 三维眼前节分析仪(德国 Oculus 公司)测量角膜前后表面形态,包括角膜前表面最大角膜曲率值( $K_{max}$ )、角膜前后表面高度值[以术前 BFS(best-fit sphere)值为标准,调整术后 BFS 至标准后比较最高点数值];SP-3000A 型超声测厚仪(日本 Tomey 公司)测量角膜厚度,取最薄点。术后 7 d 采用 NSP-9900 角膜内皮细胞密度仪(日本 KONAN MEDICAL 公司)测量角膜内皮细胞密度(endothelial cell density, ECD)。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计学软件(美国 IBM 公司)进行统计分析。术前和术后 12 个月 2 个组间 UDVA、CDVA、球镜及柱镜度、SE、角膜形态参数、角膜最薄点厚度和 ECD 经 K-S 检验服从正态分布,以  $\bar{x} \pm s$  表示。术后 7 d 或 12 个月与术前各检测指标的差异比较采用配对  $t$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

8 眼角膜上皮于术后 1 d 愈合,2 眼于术后 3 d 愈合,10 眼平均愈合时间为  $(1.4 \pm 0.8)$  d。患者平均 UDVA 和 CDVA(LogMar)分别从术前的  $1.02 \pm 0.16$  和  $0.34 \pm 0.20$  改善至术后 12 个月的  $0.77 \pm 0.18$  和  $0.25 \pm 0.15$ , 差异均有统计学意义( $t = 4.251, P = 0.002$ ;  $t = 3.750, P = 0.005$ )。术后 12 个月时,CDVA 提高 1 行者 6 眼(占 60%),提高 2 行者 1 眼(占 10%),不变者 3 眼(占 30%)。平均球镜度和 SE 分别从术前的  $(-7.15 \pm 3.00)$  D 和  $(-9.26 \pm 3.23)$  D 改善为术后 12 个月的  $(-5.28 \pm 2.05)$  D 和  $(-7.05 \pm 2.08)$  D, 差异均有统计学意义( $t = -2.515, P = 0.033$ ;  $t = -2.597, P = 0.029$ )。术后 12 个月平均柱镜度较术前也有小幅度改善,但差异无统计意义( $t = -1.331, P = 0.216$ )。术后 12 个月平均  $K_{max}$  为  $(61.8 \pm 10.4)$  D, 显著低于术前的  $(64.1 \pm 11.9)$  D, 差异有统计学意义( $t = 2.304, P = 0.047$ ),最高降低幅度达 10.6 D。术前及术后 12 个月间平均角膜前、后表面高度值、角膜最薄点厚度比较,差异均无统计学意义( $t = 0.070, P = 0.945$ ;  $t = -0.146, P = 0.887$ ;  $t = 0.328, P = 0.751$ ) (表 1)。术前和术后 7 d 的平均 ECD 分别为  $(3\ 167 \pm 475)$  和  $(3\ 111 \pm 476)$  个/ $\text{mm}^2$ , 差异无统计学意义( $t = 1.205, P = 0.259$ )。

有 2 眼分别在术后 3 个月和术后 6 个月开始出现

持续的角膜锥顶附近的基质混浊,位置分别在后 1/2 基质和前 2/3 基质范围。其余患眼未出现持续性的角膜混浊。

表 1 术前和术后 12 个月各项评估指标的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

时间	眼数	UDVA	CDVA	球镜度(D)	柱镜度(D)	SE(D)
术前	10	1.02±0.16	0.34±0.20	-7.15±3.00	-4.23±2.30	-9.26±3.23
术后 12 个月	10	0.77±0.18	0.25±0.15	-5.28±2.05	-3.55±1.14	-7.05±2.08
$t$ 值		4.251	3.750	-2.515	-1.331	-2.597
$P$ 值		0.002	0.005	0.033	0.216	0.029

  

时间	眼数	$K_{max}$ (D)	角膜前表面高度值( $\mu\text{m}$ )	角膜后表面高度值( $\mu\text{m}$ )	角膜最薄点厚度( $\mu\text{m}$ )
术前	10	64.1±11.9	39±22	79±39	445±47
术后 12 个月	10	61.8±10.4	39±20	80±36	444±50
$t$ 值		2.304	0.070	-0.146	0.328
$P$ 值		0.047	0.945	0.887	0.751

注:UDVA:远距裸眼视力;CDVA:远距矫正视力;SE:等效球镜度; $K_{max}$ :角膜最大曲率值(配对  $t$  检验)

## 3 讨论

本研究采用保留上皮 CXL 治疗青少年圆锥角膜患者,在中国尚未有此类报道。目前,CXL 包括去上皮 CXL 和保留上皮 CXL,多数研究已证实去上皮 CXL 疗效稳定<sup>[5-13]</sup>。但 Soeters 等<sup>[14]</sup>的研究中有 1 例在 CXL 术后角膜膨隆未能得到控制而接受角膜移植术,Chatzis 等<sup>[15]</sup>的 3 年随访研究则指出术后早期角膜稳定而后出现圆锥角膜进展。

保留上皮 CXL 法术后的疼痛程度及角膜炎发生率较去上皮 CXL 法高<sup>[10,16]</sup>,因此近 2 年陆续出现了关于保留上皮治疗青少年圆锥角膜的报道<sup>[10,17-19]</sup>。虽然 CXL 手术方式多样<sup>[20]</sup>,但本研究考虑到上述原因,选用保留上皮 CXL 治疗青少年患者。核黄素为大分子,不能单独透过角膜上皮屏障进入基质,因此本研究使用表面麻醉剂 0.1% 丁卡因破坏角膜上皮的紧密连接,再使用 0.5% 核黄素滴眼液点眼至其完全渗入角膜基质和前房。术后 12 个月,术眼的平均 UDVA、CDVA、SE 和  $K_{max}$  均有所改善,未出现术眼术后 CDVA 下降,虽然有 1 眼的  $K_{max}$  值有所增加,但未超过  $-1.00$  D,说明保留上皮 CXL 控制了所有术眼的膨隆进展。 $K_{max}$  的降低有助于改善屈光状态,其中术后 12 个月的球镜度和 SE 与术前的差异均有统计学意义,但术后 12 个月的柱镜度与术前的差异无统计学意义,可能与多数眼的角膜最陡和最平子午线变化相接近有关。

目前,保留上皮 CXL 治疗青少年圆锥角膜的研究多以氨基丁三醇和乙二胺四乙酸作为促渗剂破坏上皮屏障后,再给予 0.1% 核黄素液。Buzzonetti 等<sup>[17]</sup>的研

究发现,在术后 18 个月时角膜曲率较术前增加超过  $-1.00$  D,伴高阶像差的增加,认为保留上皮 CXL 未能控制青少年圆锥角膜的进展。Caporossi 等<sup>[19]</sup>结果显示,保留上皮 CXL 治疗青少年圆锥角膜术后 12 个月 5 眼(5/10)出现恶化并接受去上皮 CXL;但 Magli 等<sup>[10]</sup>和 Salman<sup>[18]</sup>的研究表明,保留上皮 CXL 术后 12 个月患者疗效稳定,其原因尚不十分明确,可能与不同个体角膜上皮对氨基丁三醇和乙二胺四乙酸的反应不同有关,导致部分患者的核黄素未能充分进入到角膜基质,这需要今后更深入的对照研究来证实。与之前的研究中核黄素点眼的时间均固定为 30 min 不同,本研究在术中实时观察角膜基质及前房核黄素是否达到饱和状态,发现不同患者角膜基质达到核黄素饱和的时间不同,因此接受核黄素点眼的时间也不相同。

CXL 术后可能出现暂时性的角膜基质混浊,多数混浊随术后时间推移逐渐消退,推测该混浊可能与 CXL 术后角膜纤维改变有关<sup>[21-23]</sup>。Koller 等<sup>[24]</sup>指出较严重的圆锥角膜患者术后更易发生角膜基质混浊,但本研究中有 1 眼早期圆锥角膜患术前角膜透明, $K_{\max}$  为 49.6 D,在术后 6 个月出现了持续性的角膜后 1/2 基质混浊,猜测这种早期圆锥角膜术后迟发性的角膜后部基质混浊可能与圆锥角膜本身的进展有关。本研究中 2 眼的角膜混浊偏离了视轴,故对视力均未造成明显影响。

本研究结果显示,手术前后 ECD 的差异无统计学意义,也未发现眼内结构的损伤体征,说明保留上皮 CXL 治疗青少年圆锥角膜安全性较好。

综上所述,本研究结果显示保留上皮 CXL 能够安全、有效地延缓或阻止青少年圆锥角膜的进展,但还需更长期的观察。

## 参考文献

- [1] Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus [J]. *Am J Ophthalmol*, 2003, 135(5): 620-627.
- [2] Caporossi A, Mazzotta C, Baiocchi S, et al. Long-term results of riboflavin ultraviolet a corneal collagen cross-linking for keratoconus in Italy: the Siena eye cross study [J]. *Am J Ophthalmol*, 2010, 149(4): 585-593. DOI:10.1016/j.ajo.2009.10.021.
- [3] O'Brart DP, Kwong TQ, Patel P, et al. Long-term follow-up of riboflavin/ultraviolet A (370 nm) corneal collagen cross-linking to halt the progression of keratoconus [J]. *Br J Ophthalmol*, 2013, 97(4): 433-437. DOI:10.1136/bjophthalmol-2012-302556.
- [4] Wittig-Silva C, Chan E, Islam FM, et al. A randomized, controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: three-year results [J]. *Ophthalmology*, 2014, 121(4): 812-821. DOI:10.1016/j.ophtha.2013.10.028.
- [5] Caporossi A, Mazzotta C, Baiocchi S, et al. Age-related long-term functional results after riboflavin UVA corneal cross-linking [J/OL]. *J Ophthalmol*, 2011, 2011: 608041 [2015-12-16]. <https://www.hindawi.com/journals/joph/2011/608041/>. DOI:10.1155/2011/608041.
- [6] Caporossi A, Mazzotta C, Baiocchi S, et al. Riboflavin-UVA-induced corneal collagen cross-linking in pediatric patients [J]. *Cornea*, 2012, 31(3): 227-231.
- [7] Vinciguerra P, Albé E, Frueh BE, et al. Two-year corneal cross-linking results in patients younger than 18 years with documented progressive keratoconus [J]. *Am J Ophthalmol*, 2012, 154(3): 520-526. DOI:10.1016/j.ajo.2012.03.020.
- [8] Zotta PG, Moschou KA, Diakonis VF, et al. Corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus in pediatric patients: a feasibility study [J]. *J Refract Surg*, 2012, 28(11): 793-799. DOI:10.3928/1081597X-20121011-08.
- [9] Arora R, Gupta D, Goyal JL, et al. Results of corneal collagen cross-linking in pediatric patients [J]. *J Refract Surg*, 2012, 28(11): 759-762. DOI:10.3928/1081597X-20121011-02.
- [10] Magli A, Forte R, Tortori A, et al. Epithelium-off corneal collagen cross-linking versus transepithelial cross-linking for pediatric keratoconus [J]. *Cornea*, 2013, 32(5): 597-601. DOI:10.1097/ICO.0b013e31826cf32d.
- [11] Vinciguerra R, Romano MR, Camesasca FI, et al. Corneal cross-linking as a treatment for keratoconus: four-year morphologic and clinical outcomes with respect to patient age [J]. *Ophthalmology*, 2013, 120(5): 908-916. DOI:10.1016/j.ophtha.2012.10.023.
- [12] Soeters N, van der Valk R, Tahzib NG. Corneal cross-linking for treatment of progressive keratoconus in various age groups [J]. *J Refract Surg*, 2014, 30(7): 454-460. DOI:10.3928/1081597X-20140527-03.
- [13] Kumar KS, Arsiwala AZ, Ramamurthy D. One-year clinical study on efficacy of corneal cross-linking in Indian children with progressive keratoconus [J]. *Cornea*, 2014, 33(9): 919-922. DOI:10.1097/ICO.000000000000197.
- [14] Soeters N, van der Lelij A, van der Valk R, et al. Corneal crosslinking for progressive keratoconus in four children [J/OL]. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 2011, 48: e26-29 [2015-12-23]. <http://www.healio.com/ophthalmology/journals/jpos/2011-11-48-6/%7Bdb4eb1d4b-bcc4-45a5-bd34-0a74523f9554%7D/corneal-crosslinking-for-progressive-keratoconus-in-four-children>. DOI:10.3928/01913913-20110614-02.
- [15] Chatzis N, Hafezi F. Progression of keratoconus and efficacy of pediatric corneal collagen cross-linking in children and adolescents [J]. *J Refract Surg*, 2012, 28(11): 753-758. DOI:10.3928/1081597X-20121011-01.
- [16] Shalchi Z, Wang X, Nanavaty MA. Safety and efficacy of epithelium removal and transepithelial corneal collagen crosslinking for keratoconus [J]. *Eye (Lond)*, 2015, 29(1): 15-29. DOI:10.1038/eye.2014.230.
- [17] Buzzonetti L, Petrocelli G. Transepithelial corneal cross-linking in pediatric patients: early results [J]. *J Refract Surg*, 2012, 28(11): 763-767. DOI:10.3928/1081597X-20121011-03.
- [18] Salman AG. Transepithelial corneal collagen crosslinking for progressive keratoconus in a pediatric age group [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2013, 39(8): 1164-1170. DOI:10.1016/j.jcrs.2013.03.017.
- [19] Caporossi A, Mazzotta C, Paradiso AL, et al. Transepithelial corneal collagen crosslinking for progressive keratoconus: 24-month clinical results [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2013, 39(8): 1157-1163. DOI:10.1016/j.jcrs.2013.03.026.
- [20] 董子献. 角膜胶原交联: 机遇与挑战 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2016, 34(2): 181-183. Dong ZX. Corneal collagen cross-linking: opportunities and challenges [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2016, 34(2): 181-183.
- [21] Raiskup F, Hoyer A, Spoerl E. Permanent corneal haze after riboflavin-UVA-induced cross-linking in keratoconus [J]. *J Refract Surg*, 2009, 25(9): S824-S828. DOI:10.3928/1081597X-20090813-12.
- [22] Greenstein SA, Fry KL, Bhatt J, et al. Natural history of corneal haze after collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: Scheimpflug and biomicroscopic analysis [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2010, 36(12): 2105-2114. DOI:10.1016/j.jcrs.2010.06.067.
- [23] 李刚, 樊郑军, 彭秀军. 角膜胶原交联治疗进展期圆锥角膜的临床观察 [J]. *中华眼科杂志*, 2013, 49(10): 896-901. DOI:10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2013.10.007. Li G, Fan ZJ, Peng XJ. Corneal collagen cross-linking in the treatment of progressive keratoconus-preliminary results [J]. *Chin J Ophthalmol*, 2013, 49(10): 896-901. DOI:10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2013.10.007.
- [24] Koller T, Mrochen M, Seiler T. Complication and failure rates after corneal crosslinking [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2009, 35(8): 1358-1362. DOI:10.1016/j.jcrs.2009.03.035.

(收稿日期:2016-08-07)

(本文编辑:刘艳 张宇)