

# 快速跨上皮核黄素-紫外光角膜胶原交联治疗圆锥角膜的临床疗效和安全性评价

张晶 郑燕 刘倩 王玥 李颖 张秋露 徐雯 周跃华

100730 北京,首都医科大学附属北京同仁医院 北京同仁眼科中心 北京市眼科学与视觉科学重点实验室

通信作者:周跃华,Email:yh0220@yahoo.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.02.014

**【摘要】** **背景** 研究证实经典角膜胶原交联法(CXL)可有效控制圆锥角膜的进展及角膜扩张,但由于其需要去上皮,因此引起较多不良反应和并发症。目前跨上皮核黄素-紫外线 CXL 已开始临床上使用,但其有效性和安全性评价的研究较少。**目的** 评价快速跨上皮核黄素-紫外线 CXL 治疗圆锥角膜的安全性及有效性。**方法** 采用前瞻性自身对照系列病例观察研究设计,纳入 2014 年 3—10 月在北京同仁医院眼科就诊的圆锥角膜患者 28 例 46 眼,采用快速跨上皮核黄素-紫外线 CXL 治疗,术后随访 1 年。分别于术前、术后 1 周及术后 1 个月、3 个月、6 个月和 12 个月测定术眼的视力、屈光度、中央角膜厚度(CCT)、角膜内皮细胞计数、角膜地形图参数、眼前节光学相干断层扫描仪检查结果及角膜生物力学参数,对术眼手术前后的检查指标进行比较,评价快速跨上皮核黄素-紫外线 CXL 治疗的有效性。对随访期间术眼的刺激症状和不良反应进行观察,评价快速跨上皮核黄素-紫外线 CXL 治疗的安全性。**结果** 所有手术顺利,未发现术中并发症及术后感染。术眼术后 1 d 出现轻度刺激症状,均于术后 3 d 缓解或消失。术眼术后 1 个月及以后等效球镜度(SE)较术前降低,但手术前后总体比较差异无统计学意义( $F=0.722, P=0.614$ );术眼术后 12 个月术眼柱镜度(CD)明显低于术前,差异有统计学意义( $t=3.242, P=0.004$ )。术眼手术后不同时间点角膜内皮细胞密度、角膜内皮细胞面积的变异系数(CV)及六边形角膜内皮细胞比率值均接近于术前值,总体比较差异均无统计学意义( $F=0.246, 0.465, 0.981$ , 均  $P>0.05$ )。术眼术后 3 个月和 6 个月的角膜厚度值分别为( $467.86 \pm 52.92$ )和( $468.51 \pm 52.96$ )  $\mu\text{m}$ ,高于术前的( $453.91 \pm 45.78$ )  $\mu\text{m}$ ,但差异均无统计学意义( $t=0.236, 0.469$ , 均  $P>0.05$ ),术眼术后 12 个月角膜厚度值为( $488.67 \pm 51.44$ )  $\mu\text{m}$ ,明显高于术前值,差异有统计学意义( $t=3.681, P=0.002$ )。术眼术后 3、6 和 12 个月角膜曲率最大值( $K_s$ )、角膜曲率最小值( $K_f$ )及角膜平均曲率值(Avek)逐渐下降,但手术前后不同时间点间总体比较差异均无统计学意义( $F=0.592, 0.897, 1.029$ , 均  $P>0.05$ )。术后 1 个月角膜基质层可见高密度光反射条带者 39 眼,占 84.78%,深度平均为( $214.38 \pm 31.92$ )  $\mu\text{m}$ 。手术前后不同时间点角膜滞后量(CH)及角膜阻力因素(CRF)值的总体比较差异均无统计学意义( $F=1.268, 0.894$ , 均  $P>0.05$ )。**结论** 快速跨上皮核黄素-紫外线 CXL 后圆锥角膜的角膜厚度增加,曲率逐渐扁平,角膜应力增强,因此可以有效地阻止圆锥角膜的进展,此外圆锥角膜患者用快速跨上皮核黄素-紫外线 CXL 治疗后不影响角膜上皮和内皮细胞的形态和功能,治疗后刺激症状轻,安全性较好。

**【关键词】** 圆锥角膜/药物疗法;光化学疗法/方法;光敏剂/治疗用途;核黄素/治疗用途;紫外线;角膜生物力学;快速跨上皮核黄素-紫外线角膜胶原交联

**基金项目:**北京市科技计划项目(Z131100004013020)

**Therapeutic effect and safety of accelerated transepithelial riboflavin-ultraviolet corneal collagen crosslinking for keratoconus** Zhang Jing, Zheng Yan, Liu Qian, Wang Yue, Li Ying, Zhang Qiulu, Xu Wen, Zhou Yuehua  
Beijing Tongren Eye Center, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing Ophthalmology & Visual Sciences Key Lab, Beijing 100730, China

Corresponding author: Zhou Yuehua, Email: yh0220@yahoo.com

**[Abstract]** **Background** Researches showed that classic corneal collagen crosslinking (CXL) can effectively control the progression of keratoconus and corneal ectasia, but its adverse responses and complications are common due to the de-epithelial procedure. A transepithelial riboflavin-ultraviolet CXL surgery has applied in ophthalmology, but its effectiveness and safety evaluation is less. **Objective** This study was to evaluate the effectiveness and safety of rapid transepithelial riboflavin-ultraviolet CXL for keratoconus. **Methods** A prospective

self-controlled study was designed. Forty-six eyes of 28 keratoconus patients scheduled to receive the rapid transepithelial riboflavin-ultraviolet CXL in Beijing Tongren Hospital from March to October in 2014 under the approval of this hospital and informed consent with a follow-up duration for one year. The spherical equivalent (SE), astigmatic power, central corneal thickness (CCT), endothelial cell count, corneal topography parameters, the parameters from the anterior segment optical coherence tomography (AS-OCT) and corneal biomechanical parameters were examined before surgery and 1 week, 1 month, 3 months, 6 months and 12 months after surgery, and the results were compared among different time points to assess the effectiveness of transepithelial riboflavin-ultraviolet CXL for keratoconus. The postoperative irritation symptoms and adverse response were observed to evaluate the safety of surgery. **Results** No intraoperative complication and serious adverse postoperative infection were found in all the operated eyes. Slight irritation symptoms occurred in operated eyes 1 day after surgery and disappeared 3 days after surgery. A little reducing was seen in the spherical equivalent 1 month later, without significant difference among various time points ( $F = 0.722, P = 0.614$ ). However, a significant reducing was found in astigmatic power in 12 months after surgery compared with before surgery ( $t = 3.242, P = 0.004$ ). No considerable differences were seen in corneal endothelial cell (CEC) density, variation coefficient of CEC area and hexagonal CEC ratio among different time points ( $F = 0.246, 0.465, 0.981$ ; all at  $P > 0.05$ ). The corneal thickness values in postoperative 3 and 6 months were  $(467.86 \pm 52.92) \mu\text{m}$  and  $(468.51 \pm 52.96) \mu\text{m}$ , which were insignificantly higher than  $(453.91 \pm 45.78) \mu\text{m}$  in preoperation ( $t = 0.236, 0.469$ ; both at  $P > 0.05$ ), however, the corneal thickness value in postoperative 12 months ( $[488.67 \pm 51.44] \mu\text{m}$ ) was significantly increased in comparison with preoperation ( $t = 3.681, P = 0.002$ ). The maximal corneal curvature value (Ks), minimal corneal curvature value (Kf) and average corneal curvature value (Avek) were not significantly lower 3, 6 and 12 months after surgery than those before surgery ( $F = 0.592, 0.897, 1.029$ , all at  $P > 0.05$ ). High reflective light band of corneal stroma was found in OCT images in 39 eyes (84.78%) with the mean depth of  $(214.38 \pm 31.92) \mu\text{m}$ . No significant differences were found in corneal hysteresis (CH) and corneal resistance factor (CRF) before and after surgery ( $F = 1.268, 0.894$ , both at  $P > 0.05$ ). **Conclusions** Rapid transepithelial riboflavin-ultraviolet CXL for keratoconus can increase corneal thickness, flatten corneal curvature and therefore arrest the development of keratoconus corneas. In addition, this therapy does not alter the shape and function of corneal epithelial and endothelial cells with mild irritation to eyes.

[Key words] Keratoconus/drug therapy; Photochemotherapy/methods; Photosensitizing agents/therapeutic use; Riboflavin/therapeutic use; Ultraviolet rays; Biomechanics, corneal; Accelerated transepithelial riboflavin-ultraviolet corneal collagen crosslinking

**Fund program:** Beijing Science and Technology Project (Z131100004013020)

角膜胶原交联术 (corneal collagen crosslinking, CXL) 是一种治疗圆锥角膜的新技术, 主要是利用 360 ~ 380 nm 波长的 A 段紫外线照射感光剂核黄素产生的光敏反应诱导角膜基质内胶原纤维相互交联而提高角膜的应力, 增强角膜基质的生物化学和力学稳定性, 从而阻止圆锥角膜进一步扩张。21 世纪初期以来 CXL 已逐渐应用于角膜扩张、透明边缘性角膜变性、感染性角膜炎、大泡性角膜病变、角膜溃疡等多种角膜疾病的治疗, 并取得了较理想的临床疗效<sup>[1-2]</sup>。但最近文献报道, 经典 CXL 后由于去上皮可引起疼痛、感染、角膜溶解、角膜上皮雾状混浊 (haze) 等<sup>[3-5]</sup>, 针对这些不良反应和并发症, 有学者提出跨上皮核黄素-紫外线 CXL。本研究对圆锥角膜行快速跨上皮核黄素-紫外线 CXL 治疗后 1 年的屈光状态、角膜形态及角膜生物力学改变进行随访, 评价该方法治疗圆锥角膜的安全性及有效性。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

采用前瞻性自身对照系列病例观察法。纳入自 2014 年 3—10 月在北京同仁医院眼科视光学中心圆锥角膜患者 28 例 46 眼, 其中男 18 例 30 眼, 女 10 例 16 眼; 年龄 15 ~ 38 岁, 平均  $(23.53 \pm 4.87)$  岁。术前等效球镜度 (spherical equivalent, SE) 为  $-0.75 \sim -22.75$  D, 平均  $(-7.41 \pm 4.95)$  D, 其中球镜度 (diopter of spherical power, SD) 为  $0 \sim -21.5$  D, 平均为  $(-6.09 \pm 3.12)$  D; 柱镜度 (diopter of cylindrical power, CD) 为  $0 \sim -7.25$  D, 平均为  $(-2.49 \pm 2.06)$  D; 中央角膜厚度 (central corneal thickness, CCT) 为  $386 \sim 569 \mu\text{m}$ , 平均为  $(453.91 \pm 45.78) \mu\text{m}$ ; 角膜内皮细胞计数为  $2431 \sim 2952/\text{mm}^2$ , 平均  $(2756.27 \pm 248.64)/\text{mm}^2$ 。所有患者术前均被告知手术过程及相关并发症, 并签署手术同意书。本研究经首都医科大学附属北京同仁医院伦理委员会批准, 并遵守赫尔辛基宣言。

## 1.2 方法

**1.2.1 检查方法** 对患者进行屈光术前检查,包括裸眼视力(uncorrected distance visual acuity, UDVA)、最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、显然验光、扩瞳验光、TMS-4 角膜地形图检查(日本 TOMEY 公司)、扩瞳眼底检查和裂隙灯显微镜检查,采用 SP-3000 型超声角膜测厚仪(日本 TOMEY 公司)测量 CCT,采用 RTVueOCT 眼前节光学相干断层扫描仪(anterior segment optical coherence tomography, AS-OCT)(美国 Optovue 公司)检查角膜形态,采用 Konan FA-3709P 非接触角膜内皮显微镜和眼反应仪(ocular response analyzer, ORA)(美国 Reichert 公司)测量角膜内皮。分别于术后 1 d、3 d、1 周、1 个月、3 个月、6 个月和 12 个月复查视力、屈光度、CCT、角膜内皮检查等,并在 1 周后进行 ORA 测量,3 个月后进行角膜地形图及角膜厚度检查。

**1.2.2 治疗方法** 所有患者表面麻醉后,将质量分数 0.25% ParaCel 溶液(促渗剂)浸润角膜表面 4 min,重复将质量分数 0.1% 核黄素溶液浸润角膜 6 min,用含有质量分数 0.001% 地塞米松的 BSS 冲洗角膜表面。之后用紫外线交联加固仪(UV-X illumination system version, 美国 Avedro 公司)发射紫外光照射角膜。照射时间 320 s,按 1:1 的时间比例间歇照射,照射距离 50 mm,光束直径为 9 mm,波长为 365 nm,照度为 45 mW/cm<sup>2</sup>,能量为 7.2 J。照射结束后术眼配戴绷带式软镜 3 d,氯替泼诺滴眼液点眼,每日 4 次,逐量递减,点眼 4 周;左氧氟沙星滴眼液和人工泪液滴眼液点眼,每日 4 次,点眼 2 周。

## 1.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计学软件进行统计分析。本研究中测量指标的数据资料经 Shapiro-Wilk 检验呈正态分布,以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间均数经 Levene 检验证实方差齐。采用手术前后自身对照试验设计,术眼术前及术后不同时间点间各检测指标的总差异比较采用重复测量单因素方差分析,不同时间点间差异的多重比较采用 Dunnett *t* 检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 术眼术后一般情况

所有患者手术过程顺利,未发现术中并发症、术后感染等严重不良反应。术后 1 d 可观察到上皮水肿,术后 3 d 水肿均消退。术后 1 d 39 眼有异物感,占 84.78%,其中 5 眼异物感严重;38 眼流泪,占 82.61%,其中 9 眼流泪严重;37 眼有疼痛感,占

80.43%,其中 6 眼疼痛感严重;42 眼畏光,占 91.31%,其中 11 眼畏光明显。术后 3 d,上述刺激症状缓解或消失。

### 2.2 术眼手术前后视力及屈光度改变

术眼术后 1 周 SE 较术前稍增加,术后 1 个月以后 SE 均低于术前,术后 3 个月后 SE 趋于稳定,不同时间点术眼 SE 总体比较差异无统计学意义( $F = 0.722, P = 0.614$ )。不同时间点间术眼 CD 的总体比较差异有统计学意义( $F = 5.953, P = 0.004$ ),其中术后 1 周术后 CD 略高于术前,但差异无统计学意义( $t = 0.191, P = 0.663$ ),术后 1 个月、3 个月、6 个月 CD 均较术前轻度下降,但差异均无统计学意义( $t = 0.661, P = 0.419; t = 0.109, P = 0.742; t = 0.145, P = 0.732$ ),术后 12 个月术眼 CD 明显低于术前,差异有统计学意义( $t = 3.242, P = 0.004$ )(表 1)。

表 1 术眼手术前后不同时间点屈光度的比较( $\bar{x} \pm s, D$ )

时间	眼数	SE	CD
术前	46	-7.41±4.95	-2.49±2.06
术后 1 周	46	-7.57±4.41	-2.67±2.16
术后 1 个月	46	-7.26±4.39	-2.11±1.92
术后 3 个月	46	-7.16±4.27	-2.16±1.74
术后 6 个月	46	-7.09±4.53	-1.73±1.65
术后 12 个月	46	-7.14±4.36	-1.56±1.68*
<i>F</i>		0.722	5.953
<i>P</i>		0.614	0.004

注:与各自的术前值比较,\* $P < 0.01$ (重复测量单因素方差分析, Dunnett *t* 检验) SE:等效球镜度;CD:柱镜度

### 2.3 术眼手术前后角膜内皮的改变

术眼术前及手术后 1 周、1 个月、3 个月、6 个月及 12 个月角膜内皮细胞密度、角膜内皮细胞面积的变异系数(coefficient variation, CV)、六边形角膜内皮细胞比率总体比较差异均无统计学意义( $F = 0.246, 0.465, 0.981$ , 均  $P > 0.05$ )(表 2)。

表 2 术眼手术前后不同时间点角膜内皮细胞的密度、面积 CV 和六边形细胞比率改变( $\bar{x} \pm s$ )

时间	眼数	角膜内皮细胞密度(个/mm <sup>2</sup> )	角膜内皮细胞面积 CV(%)	六边形角膜内皮细胞比率(%)
术前	46	2 756.27±248.64	44.59±7.14	45.19±7.89
术后 1 周	46	2 725.63±287.42	45.27±6.34	44.87±7.36
术后 1 个月	46	2 769.16±256.36	45.53±6.57	44.54±7.42
术后 3 个月	46	2 752.41±255.19	44.73±7.09	45.21±7.69
术后 6 个月	46	2 734.52±243.67	44.84±5.78	44.76±6.98
术后 12 个月	46	2 754.28±265.13	45.06±6.37	45.02±7.03
<i>F</i>		0.246	0.465	0.981
<i>P</i>		0.875	0.729	0.541

注:CV:变异系数(重复测量单因素方差分析)

### 2.4 术眼手术前后 CCT 的改变

术后术眼 CCT 较术前均增加,手术前后不同时间点术眼 CCT 的总体比较差异有统计学意义 ( $F = 4.806, P = 0.015$ ),其中术后 3 个月及术后 6 个月 CCT 与术前比较稍有增加,但差异无统计学意义 ( $t = 0.236, 0.469$ , 均  $P > 0.05$ );术后 12 个月 CCT 较术前明显增加,差异有统计学意义 ( $t = 3.681, P = 0.002$ ) (表 3)。

表 3 术眼术前及术后不同时间点 CCT 改变 ( $\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$ )

时间	眼数	CCT
术前	46	453.91±45.78
术后 3 个月	46	467.86±52.92
术后 6 个月	46	468.51±52.96
术后 12 个月	46	488.67±51.44 <sup>a</sup>
<i>F</i>		4.806
<i>P</i>		0.015

注:与各自的术前值比较,<sup>a</sup> $P < 0.01$  (重复测量单因素方差分析, Dunnett *t* 检验) CCT:中央角膜厚度

### 2.5 术眼手术前后角膜曲率的改变

术眼术后 3 个月、6 个月及 12 个月角膜地形图显示,角膜曲率最大值 (maximal corneal curvature value, Ks) 较术前分别减少 ( $0.29 \pm 0.71$ )、( $-0.09 \pm 0.27$ ) 和 ( $0.12 \pm 0.77$ )D,角膜曲率最小值 (minimal corneal curvature value, Kf) 分别减少 ( $0.47 \pm 0.69$ )、( $0.53 \pm 0.68$ )、( $0.42 \pm 0.72$ )D,角膜平均曲率值 (average corneal curvature value, Avek) 分别减少 ( $0.68 \pm 0.38$ )、( $0.67 \pm 0.75$ ) 和 ( $0.61 \pm 0.57$ )D,但手术前后 Ks、Kf 和 Avek 值的总体比较差异均无统计学意义 ( $F = 0.592, 0.897, 1.029$ , 均  $P > 0.05$ ) (表 4)。

表 4 术眼术前及术后不同时间点角膜曲率的比较 ( $\bar{x} \pm s, \text{D}$ )

时间	眼数	Ks	Kf	Avek
术前	46	48.54±5.34	44.88±4.66	46.75±4.85
术后 3 个月	46	48.24±5.94	44.78±4.34	46.66±5.11
术后 6 个月	46	48.04±5.56	44.35±5.54	46.39±5.75
术后 12 个月	46	47.76±5.69	44.21±3.41	46.01±4.42
<i>F</i>		0.592	0.897	1.029
<i>P</i>		0.685	0.561	0.451

注:Ks:角膜曲率最大值;Kf:角膜曲率最小值;Avek:角膜平均曲率值 (重复测量单因素方差分析)

### 2.6 术眼术前及术后角膜 OCT 的改变

OCT 测量显示术后 1 个月,角膜基质层可见高密度光反射条带者 39 眼,占 84.78% (图 1),高密度光反射条带的深度为 184 ~ 291  $\mu\text{m}$ ,平均为 ( $214.38 \pm$

$31.92$ )  $\mu\text{m}$ ,术后 1 个月时反射条带最清晰,3 个月复查时反光带减弱或消失,7 眼未观察到有明显反光带,占 15.22%。

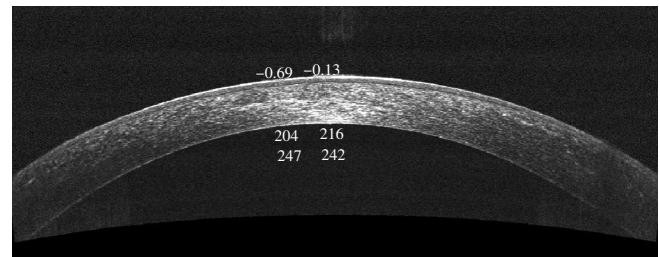


图 1 快速跨上皮核黄素-紫外线角膜胶原交联术后 1 个月角膜结构变化 OCT 图像显示角膜基质高密度条状反光带

### 2.7 术眼术前及术后角膜生物力学改变

术眼术后 1 周、1 个月、3 个月、6 个月及 12 个月角膜滞后量 (corneal hysteresis, CH) 较术前分别下降 4.96%、0.64%、2.16%、5.98% 和 2.29%,但手术前后不同时间点 CH 的总体比较差异无统计学意义 ( $F = 1.268, P = 0.397$ );术眼术后 1 周、1 个月、3 个月、6 个月及 12 个月角膜阻力因素 (corneal resistance factor, CRF) 较术前分别提高 3.25%、13.88%、16.39%、6.94% 和 7.24%,但手术前后总体比较差异无统计学意义 ( $F = 0.894, P = 0.568$ )。

表 5 术眼术前及术后不同时间点角膜生物力学指标的比较 ( $\bar{x} \pm s, \text{mmHg}$ )

时间	眼数	IOPcc	IOPg	CH	CRF
术前	46	12.63±4.11	12.47±3.54	7.86±1.53	6.77±1.41
术后 1 周	46	13.16±3.18	13.19±3.34	7.47±1.39	6.99±1.51
术后 1 个月	46	13.44±3.23	12.69±3.88	7.81±1.52	7.71±1.67
术后 3 个月	46	14.46±3.29	11.81±3.19	7.69±1.28	7.88±1.57
术后 6 个月	46	14.54±3.53	11.13±3.27	7.39±1.54	7.24±1.59
术后 12 个月	46	13.31±2.56	11.97±3.19	7.68±1.73	7.26±1.65
<i>F</i>		0.621	0.476	1.268	0.894
<i>P</i>		0.654	0.739	0.397	0.568

注:IOPcc:角膜补偿眼压;IOPg:Goldmann 压平眼压计校准眼压;CH:角膜滞后量;CRF:角膜阻力因素 (重复测量单因素方差分析) 1 mmHg = 0.133 kPa

## 3 讨论

CXL 为进展性圆锥角膜、角膜扩张等疾病的治疗提供了新的治疗方案,降低了角膜疾病行角膜移植手术的概率。经典去上皮 CXL 对大多数患者来说是安全的,可以有效控制圆锥角膜的进展,但随着实验研究的深入和临床应用范围的拓展,该方法存在的一些不足也逐渐显露,由于去上皮破坏了保护角膜深层组织的表面结构,使得角膜对病原体的抵抗力下降,增加了

感染发生的风险<sup>[6-8]</sup>;同时,去上皮还可能激发变态反应和细胞凋亡,而细胞凋亡能引起角膜细胞数目减少,导致角膜溶解及 haze 形成,而且术眼去除角膜上皮也存在术后恢复时间长、患者耐受性差及疼痛等缺点<sup>[9-10]</sup>。此外,为避免角膜内皮的损伤,去上皮后 CCT 应 $>400\ \mu\text{m}$ ,限制去上皮 CXL 在部分进展期圆锥角膜患者中的应用。

针对去角膜上皮引起的术后不良反应和并发症,研究者对传统的核黄素-紫外线 CXL 进行改进,如角膜基质环植入联合 CXL、飞秒激光建立角膜基质隧道联合 CXL 及促渗剂联合核黄素-紫外线跨上皮 CXL 等<sup>[11]</sup>。角膜基质环植入或飞秒激光建立角膜基质隧道联合 CXL 尽管效果明确,但成本高,且操作精细复杂<sup>[12-13]</sup>,使用促渗剂跨上皮核黄素-紫外线 CXL 法时,提高核黄素的跨上皮通透效果至关重要。

由于角膜上皮细胞层为亲脂疏水性,而亲水性的核黄素溶液需要经细胞间途径进入角膜基质,角膜上皮细胞表面的跨膜蛋白、胞质蛋白和细胞骨架蛋白构成细胞间紧密连接,形成了对水溶性药物经细胞间旁路渗透的屏障。促渗剂通过不同程度地破坏角膜上皮紧密连接而增加细胞旁路对药物通透性,从而使角膜基质内含有有效剂量的核黄素。研究表明,角膜基质内线样分界线可作为早期检测 CXL 术后效果的临床标志<sup>[14]</sup>。本研究中采用 0.25% ParaCel 溶液作为促渗剂来浸润角膜表面 4 min,然后将 0.1% 核黄素溶液浸润角膜 6 min,快速跨上皮核黄素-紫外线 CXL 术后 1 个月 84.78% 患眼在深度为 184~291  $\mu\text{m}$  的角膜基质层可见高密度光反射条带,说明本研究中促渗剂可使角膜基质中核黄素溶液充分弥散,达到交联的目的。Wollensak 等<sup>[15]</sup>研究表明,促渗剂-跨上皮 CXL 增强的角膜应力是经典去上皮 CXL 法的 1/5,但是该研究中所采用的促渗剂是 0.005% 苯扎氯铵,并非是推荐浓度 0.02%。Kissner 等<sup>[16]</sup>将 0.02% 的苯扎氯铵应用于兔眼跨上皮 CXL,发现促渗剂-跨上皮 CXL 术中核黄素吸收系数与经典角膜去上皮 CXL 法在加强角膜应力方面作用无明显区别。

与经典 CXL 比较,本研究所应用的快速 CXL 采用更加均一、更高能量和更高照度的紫外线光源,可加速角膜交联的进程,大大缩短治疗时间,同时激发核黄素产生以单线态氧为主的活性氧族,诱导胶原纤维的氨基之间发生化学交联反应(Ⅱ型光化学反应),增强胶原纤维的机械强度和抵抗角膜扩张的能力。经典 CXL 术后术眼多在 1 个月出现高密度反光条带,深度约 300  $\mu\text{m}$ ,与 CXL 治疗的有效深度及角膜组织的反应

有关<sup>[17]</sup>。快速 CXL 术中核黄素溶液浸泡及紫外光照射时间均较经典 CXL 时间缩短,因而溶液渗透深度较经典 CXL 浅,约 200  $\mu\text{m}$ 。

本研究中多数患者术后 1 d 有轻度异物感、流泪及畏光等眼部刺激症状,这与紫外光照射引起的角膜上皮水肿有关,术后约 3 d 这些刺激症状多减轻或消失,对视力无显著的影响,也未出现感染等严重并发症。术后各时间点角膜内皮细胞密度、角膜内皮细胞面积的 CV、六边形角膜内皮细胞比率与术前比均未明显减少,表明快速跨上皮 CXL 治疗圆锥角膜安全性好。术后 1 个月及以后术眼等效球镜度均稍低于术前,但差异无统计学意义。然而本研究中发现,与术前比较术后 1 个月及以后术眼的柱镜度逐渐减小,至术后 1 年时明显低于术前,差异有统计学意义。角膜地形图检查显示,术后 3 个月及以后术眼 Ks、Kf 及 Avek 值均逐渐下降,说明角膜逐渐变平,但术后这些变化的差异与术前比较均无统计学意义。此外,本研究中术眼术后 1 年时 CCT 术后 1 年较术前明显增厚。Çerman 等<sup>[18]</sup>研究表明,跨上皮 CXL 术后 BCVA 明显改善,散光度明显下降,而 Ks 及 Kf 等角膜地形图参数与术前比较无明显改变,与本研究结果一致。Soeters 等<sup>[19]</sup>研究结果表明,CXL 术后 1 年 23% 的患者角膜地形图测得的 Kmax 值增大 $>1\ \text{D}$ ,因此认为跨上皮 CXL 不宜取代经典去上皮 CXL。

ORA 主要用于评价角膜生物力学特征,其指标主要包括 CH 和 CRF,其中 CH 主要反映角膜黏性阻力,即角膜吸收和分散能量的能力。CRF 即角膜整体硬度,主要反映角膜受气流压迫产生形变时的阻力累积效应。本研究中结果显示,术眼术后 1 周、1 个月、3 个月、6 个月及 1 年时 CH 较术前均下降,而 CRF 均升高,虽然差异无统计学意义,但反映了快速跨上皮 CXL 术后角膜整体硬度增加,弹性下降,即角膜机械强度和抵抗扩张的能力增加,可能是紫外线照射后诱导胶原纤维的氨基之间发生化学交联反应(Ⅱ型光化学反应),进而增强了胶原纤维的机械强度和抵抗角膜扩张的能力,从而防止角膜前突。

综上所述,快速跨上皮核黄素-紫外线 CXL 在控制圆锥角膜的进展方面是安全有效的,这种方法不良反应少,患者依从性好,能够有效地避免去上皮引起的术后疼痛和减少并发症,对于角膜厚度偏薄(角膜厚度小于 400  $\mu\text{m}$ )的患者是较适宜的治疗方法。本研究中的样本量不够大,因此仍需扩大研究的样本量并进行长期观察,以验证跨上皮 CXL 控制圆锥角膜的有效性,并进一步掌握好适应证。

## 参考文献

- [1] Xia Y, Tao C, Zhou C, et al. Synergistic effects of ultraviolet A/riboflavin and glucose on corneal collagen cross-linking [J]. *J Refract Surg*, 2011, 27(3): 216-222. DOI:10.3928/1081597X-20101214-02.
- [2] Spoerl E, Mrochen M, Sliney D, et al. Safety of UVA-riboflavin cross-linking of the cornea [J]. *Cornea*, 2007, 26(4): 385-389.
- [3] Pollhammer M, Cursiefen C. Bacterial keratitis early after corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2009, 35(3): 588-589. DOI:10.1016/j.jcrs.2008.09.029.
- [4] Pérez-Santonja JJ, Artola A, Javaloy J, et al. Microbial keratitis after corneal collagen crosslinking [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2009, 35(6): 1138-1140. DOI:10.1016/j.jcrs.2009.01.036.
- [5] Mazzotta C, Balestrazzi A, Baiocchi S, et al. Stromal haze after combined riboflavin-UVA corneal collagen cross-linking in keratoconus: in vivo confocal microscopic evaluation [J]. *Clin Experiment Ophthalmol*, 2007, 35(6): 580-582.
- [6] Khandelwal SS, Randleman JB. Current and future applications of corneal cross-linking [J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2015, 26(3): 206-213. DOI:10.1097/ICU.000000000000146.
- [7] Hafezi F. Significant visual increase following infectious keratitis after collagen cross-linking [J]. *J Refract Surg*, 2012, 28(8): 587-588. DOI:10.3928/1081597X-20120628-01.
- [8] Zamora KV, Males JJ. Polymicrobial keratitis after a collagen cross-linking procedure with postoperative use of a contact lens: a case report [J]. *Cornea*, 2009, 28(4): 474-476. DOI:10.1097/ICO.0b013e31818d381a.
- [9] Herrmann CI, Hammer T, Duncker GI. Haze formation (corneal scarring) after cross-linking therapy in keratoconus [J]. *Ophthalmologie*, 2008, 105(5): 485-487. DOI:10.1007/s00347-007-1568-z.
- [10] Leccisotti A, Islam T. Transepithelial corneal collagen cross-linking in keratoconus [J]. *J Refract Surg*, 2010, 26(5): 942-948. DOI:10.3928/1081597X-20100212-09.
- [11] 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.
- [12] Ertan A, Karacal H, Kamburoğlu G. Refractive and topographic results of transepithelial cross-linking treatment in eyes with intacs [J]. *Cornea*, 2009, 28(7): 719-723. DOI:10.1097/ICO.0b013e318191b83d.
- [13] Kanellopoulos AJ, Kontos MA, Chen S, et al. Corneal collagen cross-linking combined with simulation of femtosecond laser-assisted refractive lens extraction: an ex vivo biomechanical effect evaluation [J]. *Cornea*, 2015, 34(5): 550-556. DOI:10.1097/ICO.0000000000000376.
- [14] Dong Z, Zhou X. Collagen cross-linking with riboflavin in a femtosecond laser-created pocket in rabbit corneas: 6-month results [J]. *Am J Ophthalmol*, 2011, 152(1): 22-27. DOI:10.1016/j.ajo.2011.01.010.
- [15] Wollensak G, Iomdina E. Biomechanical and histological changes after corneal crosslinking with and without epithelial debridement [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2009, 35(3): 540-546. DOI:10.1016/j.jcrs.2008.11.036.
- [16] Kissner A, Spoerl E, Jung R, et al. Pharmacological modification of the epithelial permeability by benzalkonium chloride in UVA/Riboflavin corneal collagen cross-linking [J]. *Curr Eye Res*, 2010, 35(8): 715-721. DOI:10.3109/02713683.2010.481068.
- [17] Kymionis GD, Grentzelos MA, Plaka AD, et al. Correlation of the corneal collagen cross-linking demarcation line using confocal microscopy and anterior segment optical coherence tomography in keratoconic patients [J]. *Am J Ophthalmol*, 2014, 157(1): 110-115. DOI:10.1016/j.ajo.2013.09.010.
- [18] Çerman E, Toker E, Ozarslan Ozcan D. Transepithelial versus epithelium-off crosslinking in adults with progressive keratoconus [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2015, 41(7): 1416-1425. DOI:10.1016/j.jcrs.2014.10.041.
- [19] Soeters N, Wisse RP, God efrooij DA, et al. Transepithelial versus epithelium-off corneal cross-linking for the treatment of progressive keratoconus: a randomized controlled trial [J]. *Am J Ophthalmol*, 2015, 159(5): 821-828. DOI:10.1016/j.ajo.2015.02.005.

(收稿日期:2015-11-30)

(本文编辑:尹卫靖 张宇)

读者·作者·编者

## 本刊征稿启事

《中华实验眼科杂志》是由中国科学技术协会主管、中华医学会主办、河南省眼科研究所—河南省立眼科医院承办的眼科专业学术期刊,月刊,每月10日出版。本刊的报道范围主要为眼科基础和临床研究领域领先的科研成果,主要栏目设有专家述评、实验研究、临床研究、调查研究、综述、病例报告等,学术内容涉及眼科疾病的基因学研究、基因诊断和基因靶向治疗、眼科遗传学研究、分子生物学研究、眼科微生物学研究、眼科药理学研究、眼科生物材料研究、眼科表观遗传研究、眼科疾病的动物模型、眼科疾病的流行病学研究、眼科疾病的多中心或单中心随机对照临床试验、循证医学临床实践及眼科疾病的临床研究等。本刊拟刊出海外学者的中文或英文原创性论文或评述类文章,欢迎国内外眼科研究人员踊跃投稿。

## 本刊对论文中关键词的著录要求

本刊投稿的论文请分别在中英文摘要下方标引3~5个关键词以便于编制文献索引。关键词应选取能反映文章主题概念的词或词组,中英文关键词应一致。投稿作者可登陆 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh> 或 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=mesh> 网站从美国国立医学图书馆的MeSH数据库中选取关键词,其中文译名可参照中国医学科学院信息研究所编译的《医学主题词注释字顺表》。未被词表收录的新的专业术语(自由词)可直接作为关键词使用,但应排序在最后。中医药关键词应从中国中医科学院中医药信息研究所编写的《中医药主题词表》中选取。关键词中的缩写词应按《医学主题词注释字顺表》还原为全称,各关键词之间用“;”分隔。

(本刊编辑部)