

角膜胶原交联术治疗角膜病的新进展

贾桂祯 综述 程梦雅 王林农 审校

南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)眼科 210006

贾桂祯现在南京医科大学附属儿童医院眼科 210008

通信作者:王林农,Email:linnongwang@aliyun.com

【摘要】 角膜胶原交联术(CXL)对阻止扩张性角膜病、感染性角膜病、屈光不正的发展具有较好的安全性和有效性。常见 CXL 有常规胶原交联术、加速胶原交联术、跨上皮胶原交联术、激光化学反应胶原交联术以及联合手术。CXL 可有效阻止扩张性角膜病进展,可延迟或避免角膜移植手术的治疗,并在大泡性角膜病、除疱疹病毒性感染外的感染性角膜炎、屈光不正等其他角膜病的治疗中均有较好的辅助作用,但对于眼部疱疹病毒性感染的患者及薄角膜的患者效果不佳,甚至会加重病情发展。本文就常见 CXL 手术方式的优缺点、适应症、禁忌症以及并发症进行综述,以期增强 CXL 的临床应用,减少其并发症。

【关键词】 角膜胶原交联术; 扩张性角膜病; 感染性角膜炎; 屈光不正

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2020.03.016

Research advances of corneal collagen cross-linking in the treatment of corneal diseases

Jia Guizhen, Cheng Mengya, Wang Linnong

Department of Ophthalmology, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210006, China

Jia Guizhen is working at Department of Ophthalmology, Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China

Corresponding author: Wang Linnong, Email:linnongwang@aliyun.com

[Abstract] Corneal collagen cross-linking (CXL) has been proved to be a very safe and effective technique to halt the progression of many cornea diseases, such as ectasia disease, infectious keratitis and ametropia. CXL techniques include conventional CXL, accelerated CXL, transepithelial CXL and photochemical CXL. CXL can prevent the progression of dilated keratopathy, postpone or avoid corneal transplant surgery, and has an auxiliary function in the treatment of bullous keratopathy, infectious keratitis except herpes virus infection, and ametropia. CXL is not effective for patients with ocular herpes virus infection and patients with thin cornea and may even worsen the development of the disease. This review summarized the advantages and disadvantages of common CXL techniques, indications, contraindications, and complications, which may help enhancing the clinical application of CXL and reducing its complications.

[Key words] Corneal collagen cross-linking; Ectasia disease; Infectious Keratitis; Ametropia

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2020.03.016

20 世纪 90 年代末 Sporn 等^[1] 始创了角膜胶原交联术 (corneal collagen cross-linking, CXL), 该方法可利用 370 nm 的紫外光 A (ultraviolet A, UVA) 照射经光敏剂核黄素 (维生素 B2) 浸润的角膜, 增强了角膜胶原纤维机械强度、生物学稳定性及抗扩张能力^[2-3]。目前, CXL 被认为是一种能够阻止以圆锥角膜为代表的扩张性角膜病发展的治疗手段。此外, CXL 对某些感染性角膜病及屈光不正等也有一定的治疗作用。

1 常见 CXL

1.1 常规 CXL^[4]

常规 CXL 是在表面麻醉下去除角膜中央 8~9 mm 的上皮, 滴用质量分数 0.1% 等渗核黄素溶液 30 min, 待其完全渗透至角膜基质, 用辐照度为 3 mW/cm² 的 UVA 照射 30 min, 总能量为 5.4 mJ/cm²。长期随访研究(2—10 年)发现, 常规 CXL 对阻止角膜扩张具有良好的安全性和有效性, 但仍有 3~11% 的失败率, 这可能与角膜厚度、病变严重程度、年龄等有关^[5-6]。此外术中需去除角膜上皮, 给患者带来明显的疼痛, 延缓了视觉恢复。未来需更多研究来进一步探索 CXL 治疗扩张性角膜病的影响因素以及长期效果。

1.2 加速 CXL

加速 CXL 主要指连续光加速 CXL, 即通过增加 UVA 连续

辐照强度以缩短辐照时间^[7-8]。研究发现,加速 CXL 治疗圆锥角膜术后 12 个月角膜的角膜滞后性和角膜阻力因子均较常规 CXL 显著增加,具有额外的生物力学优势^[7]。加速 CXL 使用高辐照度/短照射时间设置时,耗氧增加,故其生物学效应降低^[8]。为此脉冲加速 CXL 应运而生,其采用脉冲紫外光重新启动光动力学 II 型反应,使更多的单线态氧释放用于胶原分子来增加氧浓度,从而提高 CXL 生物学效应^[9]。

1.3 跨上皮 CXL^[10]

跨上皮 CXL 主要包括化学增强剂疗法和离子电渗疗法,其中化学增强剂疗法通过添加化学增强剂,如苯扎氯铵或乙二胺四乙酸,引起角膜上皮细胞破裂,使核黄素直接渗入角膜基质,避免了去上皮所致的并发症;离子电渗疗法是通过电场的电位梯度作用增强光敏药物的局部穿透性能,使核黄素携带负电荷并穿透完整的角膜上皮;该技术对角膜上皮损伤较小,可避免因刮除角膜上皮带来的相关并发症,同时能增强核黄素的渗透性及穿透性,提高其在角膜基质中的含量。Wen 等^[11]系统性分析发现,化学增强剂疗法治疗圆锥角膜 1 年后视觉参数、屈光值、角膜厚度和内皮计数结果与常规 CXL 相似,但离子电渗疗法术后 1 年平均 K 值比常规 CXL 更低,治疗效果较常规 CXL 更佳。

1.4 激光化学反应 CXL

激光化学反应 CXL 是将质量分数 0.1% 孟加拉玫瑰红 (rose bengal, RB) 盐溶液滴于去上皮的兔角膜 2 min,通过荧光显微镜在冷冻切片上测量 RB 进入基质的扩散距离,再将其于绿光 (532 nm) 下辐射 3.3~9.9 min,总能量达 50~150 J/cm²。实验结果表明 RB 在兔角膜基质中穿透了大约 100 μm,吸收了 90% 以上的绿光,未对视网膜或虹膜造成损伤,同时与常规 CXL 手术相比,激光化学反应 CXL 角膜细胞损失更小、愈合时间更短,更适用于薄角膜患者的治疗^[12]。目前该手术仍处于实验研究阶段,未来仍需更多研究验证其安全性和有效性。

1.5 PACK-CXL

在 2013 年第九届国际交联术会议上,研究人员提出了一个新的手术方式:PACK-CXL (photoactivated chromophore for infectious keratitis cross-linking) 特指 CXL 用于治疗感染性角膜炎的术语。PACK-CXL 通过紫外线和光催化核黄素,直接破坏微生物,释放自由基,改变眼球表面状态,同时诱导出光化学反应促进角膜基质的胶原纤维间形成大量共价键,增加角膜稳定性及机械强度以对抗酶消化,抑制疾病的发展以及病原菌毒素的传播;其还可通过减少炎症反应和恢复角膜结构来提高治愈率,通过抑制角膜神经的疼痛反应来减轻疼痛^[13]。PACK-CXL 有助于减少紧急角膜移植术后的排斥反应,降低再次感染的风险和角膜损伤深度,从而减少全层角膜移植手术,其可以作为辅助治疗或替代治疗来延迟或避免紧急角膜手术^[14]。

2 CXL 联合其他手术

2.1 基质环植入联合 CXL

角膜基质环植入术是通过在角膜基质层内植入环形物 (intrastromal corneal rings, ICRS),取代角膜基质纤维,缩短角膜

中央区弧长,使角膜中央变平从而达到矫正屈光不正的目的^[15]。其联合 CXL 能促使 ICRS 周边部胶原纤维发生耦合,从而强化 ICRS 的治疗作用^[16]。

2.2 角膜屈光术联合 CXL

角膜屈光手术中需要制作角膜瓣并消融角膜组织,破坏角膜完整性,削弱了角膜生物力学效应,术后易出现屈光回退和医源性角膜扩张等并发症。研究发现高度近视及角膜厚度 < 500 μm 的患者是该类并发症高发人群^[17]。角膜屈光术联合 CXL 即在皮瓣下使用核黄素直接作用于角膜基质,随后行 UVA 照射。该技术可加强角膜生物力学效应,预防角膜屈光术后屈光回退和医源性角膜扩张的发生^[18]。

此外,飞秒激光联合 CXL 也可治疗圆锥角膜,即通过飞秒激光制作角膜基质袋,将核黄素注入其中,再进行 CXL^[19]。目前,飞秒激光联合 CXL 主要治疗参数如基质袋深度、紫外光辐射强度及照射时间尚未明确,且其效应深度、维持时间及远期安全性需更进一步的探讨。

2.3 有晶状体眼人工晶状体植入术联合 CXL

有晶状体眼人工晶状体 (phakic intraocular lens, PIOL) 植入术是将一定度数的人工晶状体 (intraocular lens, IOL) 植入前房或后房,直接矫正屈光不正。PIOL 植入联合 CXL,即通过 CXL 阻止角膜扩张的进展,待患眼屈光及角膜地形图稳定后,再植入散光型 IOL 矫正屈光。该方法常用于早期圆锥角膜伴高度近视且矫正视力尚可的患者^[20]。

3 适应症

随着 CXL 技术的普及,关于 CXL 适应症的研究也逐渐展开。目前报道的 CXL 适应症主要包括扩张性角膜病、大泡性角膜病、感染性角膜炎、屈光不正辅助治疗等^[21]。

3.1 扩张性角膜病

扩张性角膜病主要包括原发性圆锥角膜、医源性角膜扩张和透明性边缘性角膜变性等。CXL 是目前唯一确认能够阻止以圆锥角膜为代表的扩张性角膜病发展的治疗手段^[22]。

3.1.1 圆锥角膜 圆锥角膜是以渐进性角膜扩张和变薄为特点的退行性疾病。视力丧失常发生在渐进性近视、不规则散光和角膜瘢痕形成之后。2015 年发表的《德尔福圆锥角膜和其他扩张疾病全球专家共识》提出 CXL 可适用于:(1)年轻的进展期或稳定期圆锥角膜患者,同时具有较好的矫正视力;(2)老年的进展期圆锥角膜患者,同时具有较好的矫正视力^[22]。

使用辐照度为 9 mW/cm² 的 UVA 辐照 10 min 进行连续光加速 CXL,手术时间较常规 CXL 明显缩短,术后圆锥角膜患者的角膜稳定性、视力和角膜曲率值均明显改善^[23]。脉冲光加速 CXL 与常规 CXL 治疗圆锥角膜术后 K 值及基质分界线结果相似,但比连续光加速 CXL 具有更深的基质分界线^[9,24]。此外,ICRS 植入、屈光手术、PIOL 植入联合 CXL 既可以阻止圆锥角膜的进展,又能改善角膜形态,减少角膜 K 值,提高患者视力,且术后均未发现明显并发症^[15-20,25]。

3.1.2 透明性边缘性角膜变性 透明性边缘性角膜变性 (pellucid marginal degeneration, PMD) 是一种进行性的、非炎症

性的扩张性角膜病,其特征是角膜下方周边透明性变薄,无瘢痕及新生血管生成。临床常规以佩戴眼镜及角膜接触镜治疗为主,严重者最终需行穿透性角膜移植术,但术后易出现并发症,影响愈合^[26]。CXL 因可增强角膜胶原纤维机械强度及生物学稳定性而进入研究者的视线。Pircher 等^[26]及 Bikbov 等^[27]发现 CXL 治疗 PMD 术后 12 个月,患者裸眼视力及矫正视力均较术前提高,同时在随访期间能保持良好的稳定性,术中及术后并未发现并发症。PMD 早期因无视力影响,易被忽略,因而错过最佳 CXL 治疗时机,这需要临床进一步提高 PMD 早期诊断的能力,增强患者诊疗意识,从而实现对其及早发现和治理。

3.1.3 医源性角膜扩张 医源性角膜扩张是角膜屈光手术后较严重的并发症之一。主要危险因素包括:术前中心角膜曲率 $>47.0\text{ D}$ 、术后残留基质床厚度 $<250\ \mu\text{m}$ (尤其是 $<200\ \mu\text{m}$)、年轻患者、术前角膜厚度较薄(厚度低于 $500\ \mu\text{m}$)以及高度近视^[28]。对 140 例激光原位角膜磨镶术(laser in situ keratomileusis, LASIK)或准分子激光角膜切削术(excimer laser photorefractive keratectomy, PRK)术后角膜扩张患者进行 CXL 治疗发现,CXL 术后 12~62 个月内可有效地阻止医源性角膜扩张的进程,术后矫正视力明显改善,裸眼视力、角膜曲率 K 值、内皮细胞计数和角膜厚度均无明显变化,未来仍需长期随访研究来评估 CXL 术后角膜的稳定性和持久性^[29]。

3.2 大泡性角膜炎辅助治疗

大泡性角膜炎是由于角膜内皮细胞损害导致角膜内皮失代偿,角膜基质及上皮下水肿形成水泡状隆起的角膜病。Sharma 等^[30]及 Kasai K 等^[31]研究发现,CXL 术后可缓解大泡性角膜炎引起的疼痛感,减轻角膜水肿,提高患者视力,但部分患者术后 6 个月术眼视力再次下降,大泡性角膜病再次复发,考虑与中央角膜厚度较高有关。

3.3 感染性角膜炎辅助治疗

临床研究发现,与单纯标准抗菌药物治疗相比,联合 PACK-CXL 治疗对细菌、真菌及棘阿米巴角膜炎的治疗均有效,但会加重单纯疱疹病毒眼部感染^[14,32]。此外,对标准药物治疗无反应的进行性感性角膜炎患者进行激光化学反应 CXL 也可阻止棘阿米巴、真菌、铜绿假单胞菌的生长。因此,对于严重的、进行性感性角膜炎患者,在进行治疗性角膜移植术之前,可以将 PACK-CXL 及激光化学反应 CXL 作为辅助治疗手段。但目前缺乏相关的临床研究来比较 PACK-CXL 和激光化学反应 CXL 对感染性角膜炎的疗效的优劣。

3.4 屈光不正矫正术后并发症预防

为预防屈光不正矫正术后的屈光回退及医源性角膜扩张的发生,可采用角膜屈光手术联合 CXL 治疗方案。研究表明角膜屈光不正矫正术联合 CXL 治疗屈光不正,在短期及中期随访观察发现,术后均获得较好的视力和角膜曲率稳定性和安全性^[33-35]。然而,因角膜上皮细胞吸收 UVA,降低屈光手术切削角膜所需激光能量,同时也增加了手术时间和 CXL 相关的并发症发生的风险,其标准方案尚未统一。目前,角膜屈光不正矫正术联合 CXL 辅助治疗屈光不正的适应症尚未明确,临

床上对于角膜厚度低于 $500\ \mu\text{m}$ 、高度近视和散光以及具有圆锥角膜家族史的年轻患者屈光不正矫正时应优先考虑联合 CXL 治疗^[17,35]。

4 禁忌症

4.1 眼部单纯疱疹病毒性感染

实验和临床研究均发现,UVA 辐射可激活病毒体,致使单纯疱疹病毒性角膜炎复发或加重^[36-37]。因此,眼部单纯疱疹病毒感染是 CXL 的禁忌症,术前尤其注意筛查有无疱疹病史的感染患者。

4.2 角膜厚度过薄

当角膜基质层厚度低于 $400\ \mu\text{m}$ 时,常规 CXL 会增加对角膜内皮细胞的损伤,因此薄角膜(基质层厚度低于 $400\ \mu\text{m}$)是常规 CXL 手术的禁忌症^[2]。为了治疗薄角膜(基质层厚度低于 $400\ \mu\text{m}$),有研究发现采用低渗性核黄素浸润角膜,可使最薄点处的角膜厚度达到或超过 $400\ \mu\text{m}$,可适用于基质层厚度为 $268\sim 400\ \mu\text{m}$ 的薄角膜^[38]。虽然兔角膜实验研究发现跨上皮 CXL 及激光化学反应 CXL 可安全用于厚度小于 $400\ \mu\text{m}$ 角膜基质^[39-40],但该结果需要临床研究的支持。

4.3 其他

此外,严重角膜瘢痕或不透明病变、神经营养性角膜病、上皮创伤愈合不良、严重干眼、自身免疫性疾病和妊娠等都被认为是 CXL 在角膜扩张性疾病治疗中的禁忌症^[41]。

5 并发症

目前,CXL 治疗扩张性角膜病术后并发症主要包括术后疼痛、感染性角膜炎、角膜 haze、角膜水肿、角膜内皮损伤、持续性上皮缺损以及角膜溶解等^[3]。

术后疼痛是 CXL 尤其是去上皮的 CXL 常见的术后并发症。研究发现,CXL 术后第一天疼痛最严重,术后第五天疼痛基本消失^[42]。术后角膜炎的病原体主要是假单胞菌属和棘阿米巴菌,使用自来水冲洗眼睛是早期报道的微生物和棘阿米巴角膜炎感染的危险因素^[43]。角膜 haze 也是比较常见的术后并发症。2009 年,Koller 等^[44]对 117 只 CXL 治疗眼进行了临床评估,发现几乎所有术眼在术后 1 个月均出现角膜 haze,且在术后 1 年内均有改善。

CXL 术后角膜水肿,尤其是角膜持续性水肿可能是由于角膜内皮损伤导致的,需要及时的治理。一项回顾性研究报道,350 例患者在术后第 1 天 10 例患者出现角膜水肿,其中 5 例没有改善,并行角膜移植术^[45]。由于进展期圆锥角膜患者的角膜前缘厚度常常低于 $400\ \mu\text{m}$,因此优化 CXL 方案如采用低渗性核黄素等可能会减少内皮的损伤。

术后持续性上皮缺损的发生率为 $3\%\sim 8\%$,其增加了感染和角膜溶解的发生风险,严重者最终需行角膜移植手术^[46]。黄晓静等^[47]对 77 例进行去上皮 CXL 治疗的圆锥角膜眼进行随访,发现角膜厚度、最小角膜曲率、平均角膜曲率及泪膜破裂时间是影响角膜上皮愈合的主要因素。

虽然 CXL 并发症发生率较低,但一些高危因素,如角膜厚

度低于 400 μm 、疱疹病毒感染、LASIK 术后、术后非甾体类药物的使用、春季角膜炎和糖尿病等均可能会增加并发症的发生风险^[3]。因此,在术前预先处理好这些高危因素,熟悉掌握 CXL 的不同方法及禁忌症,加强患者术前教育,有助于降低并发症的发生率。

6 展望

CXL 是阻止以圆锥角膜为代表的扩张性角膜病进展的有效方法,可推迟或避免角膜移植手术治疗,并在大泡性角膜病、除疱疹病毒性感染外的感染性角膜炎、屈光不正等其他角膜病的治疗中均有较好的辅助作用,但对于眼部疱疹病毒性感染的患者及薄角膜的患者效果不佳,甚至会加重病情发展。此外,CXL 的各项新技术及各种联合手术应运而生,仍需我们的进一步研究来验证其安全性和有效性。目前 CXL 在我国尚处于起步发展阶段,主要应用于圆锥角膜的治疗。随着技术的不断创新和改善,相信未来 CXL 能应用于更多的角膜病,其并发症将逐步减少。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Spörl E, Huhle M, Kasper M, et al. Increased rigidity of the cornea caused by intrastromal cross-linking[J]. *Ophthalmologe*, 1997, 94(12): 902-906. DOI: 10. 1007/s003470050219.
- [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. DOI: 10. 1097/ICO. 0b013e3180334778.
- [3] Taneri S, Oehler S. Complications after corneal cross-linking[J]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2015, 232(1): 51-60. DOI: 10. 1055/s-0034-1382963.
- [4] 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. DOI: 10. 1016/s0002-9394(02)02220-1.
- [5] Bubnova IA, Kuznetsov AV, Zelyanina EV, et al. Long-term efficacy of corneal collagen cross-linking in patients with progressive keratoconus[J]. *Vestn Oftalmol*, 2015, 131(5): 38-42. DOI: 10. 17116/oftalma2015131538-42.
- [6] Raiskup F, Theuring A, Pillunat LE, et al. Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in progressive keratoconus: ten-year results[J]. *J Cataract Refract Surg*, 2015, 41(1): 41-46. DOI: 10. 1016/j. jers. 2014. 09. 033.
- [7] Woo JH, Iyer JV, Lim L, et al. Conventional versus accelerated collagen cross-linking for keratoconus: a comparison of visual, refractive, topographic and biomechanical outcomes[J]. *Open Ophthalmol J*, 2017, 11: 262-272. DOI: 10. 2174/1874364101711010262.
- [8] Kymionis GD, Kontadakis GA, Hashemi KK. Accelerated versus conventional corneal crosslinking for refractive instability: an update[J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2017, 28(4): 343-347. DOI: 10. 1097/ICU. 0000000000000375.
- [9] Peyman A, Nouralishahi A, Hafezi F, et al. Stromal demarcation line in pulsed versus continuous light accelerated corneal cross-linking for keratoconus[J]. *J Refract Surg*, 2016, 32(3): 206-208. DOI: 10. 3928/1081597X-20160204-03.
- [10] Laborante A, Longo C, Mazzilli E, et al. Corneal iontophoresis and cross linking: a preliminary report of our experience[J]. *Clin Ter*, 2015, 166(4): e254-256. DOI: 10. 7417/T. 2015. 1869.
- [11] Wen D, Song B, Li Q, et al. Comparison of epithelium-off versus transepithelial corneal collagen cross-linking for keratoconus: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cornea*, 2018, 37(8): 1018-1024. DOI: 10. 1097/ICO. 0000000000001632.
- [12] Lorenzo-Martín E, Gallego-Muñoz P, Ibares-Frías L, et al. Rose bengal and green light versus riboflavin-UVA cross-linking: corneal wound repair response[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(12): 4821-4830. DOI: 10. 1167/iov. 18-24881.
- [13] Hafezi F, Randleman JB. PACK-CXL: defining CXL for infectious keratitis[J]. *J Refract Surg*, 2014, 30(7): 438-439. DOI: 10. 3928/1081597X-20140609-01.
- [14] Ting D, Henein C, Said DG, et al. Photoactivated chromophore for infectious keratitis- Corneal cross-linking (PACK-CXL): A systematic review and meta-analysis[J]. *Ocul Surf*, 2019, 17(4): 624-634. DOI: 10. 1016/j. jtos. 2019. 08. 006.
- [15] Benoist d'Ázy C, Pereira B, Chiambaretta F, et al. Efficacy of different procedures of intra-corneal ring segment implantation in keratoconus: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Transl Vis Sci Technol*, 2019, 8(3): 38. DOI: 10. 1167/tvst. 8. 3. 38.
- [16] Sharma IP, Bakshi R, Chaudhry M. Corneal collagen cross-linking with and without simultaneous intrastromal corneal ring segment implantation: One-year pilot study[J/OL]. *Eur J Ophthalmol*, 2019: 1120672119887874 [2019-01-22]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31707858>. DOI: 10. 1177/1120672119887874.
- [17] Kanellopoulos AJ, Asimellis G, Salvador-Culla B, et al. High-irradiance CXL combined with myopic LASIK: flap and residual stroma biomechanical properties studied ex-vivo[J]. *Br J Ophthalmol*, 2015, 99(6): 870-874. DOI: 10. 1136/bjophthalmol-2014-306411.
- [18] Lim E, Lim L. Review of laser vision correction (LASIK, PRK and SMILE) with simultaneous accelerated corneal crosslinking-long-term results[J]. *Curr Eye Res*, 2019, 44(11): 1171-1180. DOI: 10. 1080/02713683. 2019. 1656749.
- [19] Kanellopoulos AJ. Collagen cross-linking in early keratoconus with riboflavin in a femtosecond laser-created pocket: initial clinical results[J]. *J Refract Surg*, 2009, 25(11): 1034-1037. DOI: 10. 3928/1081597X-20090901-02.
- [20] Antonios R, Dirani A, Fadlallah A, et al. Safety and visual outcome of visian toric ICL implantation after corneal collagen cross-linking in keratoconus: up to 2 years of follow-up[J/OL]. *J Ophthalmol*, 2015, 2015: 514834 [2015-01-22]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25874116>. DOI: 10. 1155/2015/514834.
- [21] Rubinfeld RS, Caruso C, Ostacolo C. Corneal cross-linking: the science beyond the myths and misconceptions[J]. *Cornea*, 2019, 38(6): 780-790. DOI: 10. 1097/ICO. 0000000000001912.
- [22] Gomes JA, Tan D, Rapuano CJ, et al. Global consensus on keratoconus and ectatic diseases[J]. *Cornea*, 2015, 34(4): 359-369. DOI: 10. 1097/ICO. 0000000000000408.
- [23] Ulusoy DM, Göktaş E, Duru N, et al. Accelerated corneal crosslinking for treatment of progressive keratoconus in pediatric patients[J]. *Eur J Ophthalmol*, 2017, 27(3): 319-325. DOI: 10. 5301/ejo. 5000848.
- [24] Dervenis N, Dervenis P, Dragoumis N, et al. Accelerated, pulsed collagen cross-linking versus the dresden protocol in keratoconus: a case series[J]. *Med Princ Pract*, 2020: 1-6. DOI: 10. 1159/000505598.
- [25] He C, Joergensen JS, Knorz MC, et al. Three-step treatment of keratoconus and post-LASIK ectasia: implantation of ICRS, corneal cross-linking, and implantation of toric posterior chamber phakic IOLs[J]. *J Refract Surg*, 2020, 36(2): 104-109. DOI: 10. 3928/1081597X-20191217-01.
- [26] Pircher N, Lammer J, Holzer S, et al. Corneal crosslinking for pellucid marginal degeneration[J]. *J Cataract Refract Surg*, 2019, 45(8): 1163-1167. DOI: 10. 1016/j. jers. 2019. 03. 018.
- [27] Bikbov MM, Surkova VK, Khalimov AR, et al. Results of corneal crosslinking for pellucid marginal corneal degeneration[J]. *Vestn Oftalmol*, 2017, 133(3): 58-66. DOI: 10. 17116/oftalma2017133358-64.
- [28] Randleman JB, Woodward M, Lynn MJ, et al. Risk assessment for ectasia after corneal refractive surgery[J]. *Ophthalmology*, 2008, 115(1): 37-50. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2007. 03. 073.
- [29] Wan Q, Wang D, Ye H, et al. A review and meta-analysis of corneal cross-linking for post-laser vision correction ectasia[J]. *J Curr Ophthalmol*, 2017, 29(3): 145-153. DOI: 10. 1016/j. joco. 2017. 02. 008.
- [30] Sharma N, Roy S, Maharana PK, et al. Outcomes of corneal collagen

- crosslinking in pseudophakic bullous keratopathy [J]. *Cornea*, 2014, 33(3): 243-246. DOI: 10.1097/ICO.000000000000004.
- [31] Kasai K, Kato N, Den S, et al. A prospective, randomized clinical study comparing accelerated corneal collagen crosslinking with 5% NaCl hypertonic saline for bullous keratopathy in Asian eyes [J/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(51): e18256 [2019-02-11]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31860972>. DOI: 10.1097/MD.00000000000018256.
- [32] Papaioannou L, Miligkos M, Papathanassiou M. Corneal collagen cross-linking for infectious keratitis: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Cornea*, 2016, 35(1): 62-71. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000644.
- [33] 孙红燕, 刘苏冰, 马小倩. 角膜胶原交联联合准分子激光原位角膜磨镶术(LASIK)矫正屈光不正的临床观察[J]. *眼科新进展*, 2017, 37(10): 970-972, 975. DOI: 10.13389/j.cnki.rao.2017.0246.
- Sun HY, Liu SB, Ma XQ. Clinical observation of corneal collagen cross-linking and laser-assisted in situ keratomileusis for refractive error [J]. *Rec Adv Ophthalmol*, 2017, 37(10): 970-972, 975. DOI: 10.13389/j.cnki.rao.2017.0246.
- [34] Hyun S, Lee S, Kim JH. Visual Outcomes After SMILE, LASEK, and LASEK combined with corneal collagen cross-linking for high myopic correction [J]. *Cornea*, 2017, 36(4): 399-405. DOI: 10.1097/ICO.0000000000001089.
- [35] Xu W, Tao Y, Wang L, et al. Evaluation of biomechanical changes in myopia patients with unsatisfactory corneas after femto second-laser in situ keratomileusis (FS-LASIK) concurrent with accelerated corneal collagen cross-linking using Corvis-ST: Two-Year Follow-Up Results [J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 3649-3656. DOI: 10.12659/msm.905493.
- [36] Kymionis GD, Portaliou DM, Bouzoukis DI, et al. Herpetic keratitis with iritis after corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet A for keratoconus [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2007, 33(11): 1982-1984. DOI: 10.1016/j.jcrs.2007.06.036.
- [37] Al-Qarni A, AlHarbi M. Herpetic keratitis after corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet-A for keratoconus [J]. *Middle East Afr J Ophthalmol*, 2015, 22(3): 389-392. DOI: 10.4103/0974-9233.159777.
- [38] Hafezi F, Mrochen M, Iseli HP, et al. Collagen crosslinking with ultraviolet-A and hypoosmolar riboflavin solution in thin corneas [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2009, 35(4): 621-624. DOI: 10.1016/j.jcrs.2008.10.060.
- [39] 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.
- [40] Cherfan D, Verter EE, Melki S, et al. Collagen cross-linking using rose bengal and green light to increase corneal stiffness [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(5): 3426-3433. DOI: 10.1167/iovs.12-11509.
- [41] Galvis V, Tello A, Ortiz AI, et al. Patient selection for corneal collagen cross-linking: an updated review [J]. *Clin Ophthalmol*, 2017, 11: 657-668. DOI: 10.2147/OPHT.S101386.
- [42] Ghanem VC, Ghanem RC, de Oliveira R. Postoperative pain after corneal collagen cross-linking [J]. *Cornea*, 2013, 32(1): 20-24. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31824d6fe3.
- [43] Abbouda A, Abicca I, Alió JL. Infectious keratitis following corneal crosslinking: a systematic review of reported cases; management, visual outcome, and treatment proposed [J]. *Semin Ophthalmol*, 2016, 31(5): 485-491. DOI: 10.3109/08820538.2014.962176.
- [44] 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.
- [45] Sharma A, Nottage JM, Mirchia K, et al. Persistent corneal edema after collagen cross-linking for keratoconus [J]. *Am J Ophthalmol*, 2012, 154(6): 922-926. e1. DOI: 10.1016/j.ajo.2012.06.005.
- [46] Soeters N, Wisse RP, Godefrooij 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. e3. DOI: 10.1016/j.ajo.2015.02.005.
- [47] 黄晓静, 史沛艳, 江音, 等. 去上皮角膜胶原交联术治疗圆锥角膜后影响角膜上皮愈合的相关因素分析 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2017, 35(8): 732-736. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.08.014.
- Huang XJ, Shi PY, Jiang Y, et al. Affecting factors of corneal epithelial healing following de-epithelized corneal collagen cross linking in keratoconus patients [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2017, 35(8): 732-736. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.08.014.

(收稿日期: 2019-04-23 修回日期: 2020-02-14)

(本文编辑: 张宇)

读者·作者·编者

本刊对论文中统计学方法描述的要求

研究论文如有量化测试指标时须有统计学分析的内容,并在方法部分提供统计学方法的描述,反应变量为单变量时请提供测量指标数据资料的性质(如计量数据资料及计数数据资料的表达方式)、多个样本计量数据资料正态分布检验方法的名称及方差齐性检验方法的名称、实(试)验设计方法及与之相匹配的统计学设计(如配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等)、与统计设计相应的统计方法名称(如 t 检验、方差分析)以及检验水准。选择方差分析统计设计时应根据单因素或多因素设计选择正确的方法,不宜简单套用单因素方差分析。反应变量为双变量时,应根据实(试)验设计正确选择简单直线相关分析、回归分析或其他方法,不宜简单套用直线相关分析。统计学的检验水准请提供为双侧检验或单侧检验。论文结果部分的统计学分析内容可用相应的图表表达。

统计学符号的著录执行 GB/T 3358.1—2009/ISO 3534-1:2006《统计学词汇及符号》的有关规定,统计学符号一律采用斜体,如样本量用 n ; 样本的算术平均数用英文 \bar{x} ; 中位数用英文斜体大写 M , 标准差用英文 s , 样本均数的标准误用英文小写 $\sigma_{\bar{x}}$, t 检验用英文小写 t , F 检验用英文大写 F , 卡方检验用希腊文小写 χ^2 , Pearson 线性相关分析相关系数用英文小写 r , Spearman 秩相关分析相关系数用 r_s , 确定系数用 R^2 , 自由度用希腊文小写 ν ; 概率用英文大写 P ; 检验水准用 α 。统计结果的解释和表达采用对比组或比较对象之间差异有统计学意义的描述方法,而不用对比组之间差异具有显著性(或非常显著性)的描述。论文的统计学分析结果提倡提供统计学检验量值和 P 值的具体数据,如不能提供 P 值的具体数据时,必须提供统计学检验量值如 χ^2 值、 t 值、 F 值等。当涉及总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,请给出 95% 可信区间(CI)。

(本刊编辑部)