

圆锥角膜防治现状及展望

王一凡 杨凯丽 任胜卫

郑州大学人民医院 河南省人民医院 河南省立眼科医院, 郑州 450003

通信作者: 任胜卫, Email: shengweiren1984@163.com

【摘要】 圆锥角膜是一种以角膜中央或旁中央扩张变薄、向前呈锥形突起及高度近视伴有不规则散光为特征的致盲眼病。圆锥角膜尚无有效的根治手段,目前的临床防治方法主要包括危险因素防治、非手术光学矫正及手术治疗。危险因素防治主要措施包括干预揉眼行为、变应性疾病和系统性疾病的治疗以及纠正不良睡姿;非手术光学矫正通过配戴框架眼镜或角膜/巩膜接触镜提高矫正视力;手术治疗包括角膜基质环植入术提高矫正视力、角膜胶原交联术增加角膜生物力学硬度以及角膜移植治疗重度角膜瘢痕患者。此外,飞秒激光辅助的角膜移植术、角膜基质透镜植入联合角膜胶原交联术逐渐应用于临床治疗,以生物合成替代物、3D 打印技术为主的组织工程和以干细胞治疗为主的细胞工程的发展为圆锥角膜的治疗提供了研究前景。本文通过总结圆锥角膜临床危险因素的防治方法、非手术光学矫正及手术治疗方式并探讨创新性治疗研究进展,以期圆锥角膜患者个性化治疗方案的选择提供参考。

【关键词】 圆锥角膜; 防治; 非手术光学矫正; 手术治疗; 组织工程; 细胞工程

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金 (81200664); 河南省自然科学基金面上项目 (222300420536); 河南省医学科技攻关计划省部共建重点项目 (SBGJ202002028); 河南省中青年卫生健康科技创新杰出青年人才培养项目 (YXKC2020023); 河南省立眼科医院基础研究重点专项 (20JCZD003)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20240412-00105

Current status and prospect of keratoconus prevention and treatment

Wang Yifan, Yang Kaili, Ren Shengwei

Zhengzhou University People's Hospital, Henan Provincial People's Hospital, Henan Eye Hospital, Zhengzhou 450003, China

Corresponding author: Ren Shengwei, Email: shengweiren1984@163.com

【Abstract】 Keratoconus is a blinding eye disease characterized by central or paracentral corneal thinning, forward conical protrusion, and high myopia with irregular astigmatism. There are still no effective radical treatments for keratoconus. Current methods mainly include the prevention and treatment of risk factors, non-surgical optical correction and surgical treatment. The main risk factor prevention and treatment measures include intervention of eye rubbing behavior, symptomatic treatment of allergic diseases and systemic diseases, and correction of poor sleeping position. Non-surgical optical correction uses spectacles or corneal/scleral contact lenses to improve corrected vision. Surgical treatments include intracorneal ring segment implantation to improve corrected vision, corneal collagen cross-linking to increase the biomechanical stiffness of the cornea, and corneal transplantation to treat patients with severe keratoconus or corneal scarring. In addition, femtosecond laser-assisted keratoplasty, lenticule intrastromal keratoplasty combined with corneal collagen cross-linking have been gradually applied in clinical treatment, and tissue engineering based on biosynthetic substitutes, 3D bioprinting technology and cell engineering based on stem cell therapy have provided research prospects for the treatment of keratoconus. This article summarizes the prevention and treatment of clinical risk factors, non-surgical optical correction and surgical treatment, and discusses the research perspective of innovative treatment, in order to provide personalized treatment for patients with keratoconus.

【Key words】 Keratoconus; Prevention and Treatment; Non-surgical optical correction; Surgery; Tissue engineering; Cell engineering

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81200664); General Project of Natural Science Foundation of Henan Province (222300420536); Henan Provincial Medical Science Building Key Program



(SBJG202002028); Henan Young Health Science and Technology Innovation Outstanding Program

(YXKC2020023); Special Program for Basic Research of Henan Eye Hospital (20JCZD003)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20240412-00105

圆锥角膜是一种以角膜中央或旁中央扩张变薄、向前呈锥形突起,常伴有不规则散光为特征的致盲眼病,通常于青春期发病,呈进行性发展,在 30~40 岁时趋于稳定^[1]。圆锥角膜的全球患病率约为 1.38‰^[2],中国人群中的男女患病比例为 2.84:1^[3]。圆锥角膜的发生是多种危险因素共同作用的结果,遗传因素、揉眼、变应性疾病、紫外线照射等因素与疾病的发生具有一定关系,但具体发病机制仍不明确^[4-5]。圆锥角膜目前尚无有效的根治手段,以往的治疗主要集中在配戴角膜接触镜和行角膜移植术,近年来亦有研究报道应用飞秒激光辅助的角膜移植、角膜基质透镜植入的新型治疗方式。随着科技的不断进步,圆锥角膜的治疗方法也在不断改善。本文对既往报道的圆锥角膜危险因素的防治、临床治疗措施进行汇总,并探讨未来可行的治疗方法。

1 圆锥角膜的防治

圆锥角膜的主要防治目标是通过识别和去除危险因素,延缓或控制疾病进展,进而改善患者的视觉质量。目前临床上主要的防治方法包括危险因素防治、非手术光学矫正及手术治疗。危险因素防治的主要措施包括控制揉眼行为、针对变应性疾病和系统性疾病的治疗、纠正不良睡姿等;非手术光学矫正包括配戴框架眼镜或角膜/巩膜接触镜;手术治疗包括角膜基质环(intracorneal ring segments, ICRS)植入术、角膜胶原交联术(corneal collagen cross-linking, CXL)和角膜移植术。

患者初次就诊时应进行危险因素、疾病严重程度以及视力损害程度的评估。首先,通过面对面调查患者的既往眼病史、全身病史、生活习惯及眼部行为习惯,如有无揉眼、变应性疾病、系统性疾病及睡姿等,评估患者危险因素的分布特征;其次,完善眼科相关检查,如裂隙灯显微镜、角膜地形图、角膜生物力学检查和主觉验光以评估患者的疾病严重程度;最后,完善裸眼视力、生活视力、框架镜矫正视力、硬性透气性角膜接触镜(rigid gas-permeable contact lens, RGPCL)及巩膜镜矫正视力检查和视力满意度调查,评估患者的视力损害程度和视觉相关生活质量。通过以上评估,给予每例患者个性化的危险因素防治、非手术光学矫正以及手术治疗方案。

1.1 危险因素的防治

既往文献报道,圆锥角膜的发生与揉眼、变应性疾病、系统性疾病及不良睡姿等危险因素相关^[6-9]。对初诊患者进行自身危险因素的评估,告知患者相关危险因素对疾病的危害并进行行为干预,有助于提高患者认知并制定个性化诊疗方案。其中,揉眼与圆锥角膜的发生和发展具有密切的相关性,应根据患者不同的揉眼原因给予相应的对症处理,如对于具有习惯性揉眼行为的患者,应告知患者揉眼危害,采取禁止揉眼及转移揉眼冲动等行为干预措施;合并变应性结膜炎的患者常伴有剧烈揉眼行为,进行健康教育的同时,需积极行抗过敏治疗;合并有全身性疾病时,应在以上治疗基础上积极治疗原发病。具有不良睡姿患者应改善睡姿,如纠正侧卧及俯卧睡姿,避免对眼球的压迫^[9]。此外,保持良好的眼表环境对于圆锥角膜患者至关重要,积极治疗睑板腺功能障碍、睑缘炎等因素引起的干眼^[10-11],可改善相关眼部疾病引起的揉眼习惯。

通过以下措施可进行圆锥角膜危险因素的防治:完善裂隙灯显微镜、角膜地形图检查以评估患者的疾病严重程度,并对患眼进行疾病分期和分级;评估患者的眼部及全身危险因素分布特征;根据患者的框架眼镜矫正视力、接触镜矫正视力以及接触镜耐受情况,评估患者的视力损害情况,从而针对不同年龄、不同疾病严重程度的患者制定个性化诊疗方案。儿童圆锥角膜患者就诊时病情常较成人重,且病情发展较迅速^[12],在控制危险因素后,建议轻中度患者应尽早行 CXL,术后病情稳定者可考虑配戴框架眼镜、RGPCL 或巩膜镜^[13];对于配戴 RGPCL 及巩膜镜后矫正视力差或不耐受的重度圆锥角膜患者,建议择期行角膜移植术。成年患者病情趋于稳定,在初诊时若无视力下降史,则在给予对症治疗后建议密切随访,对框架眼镜矫正视力不满意者可在病情稳定后验配 RGPCL 或巩膜镜;若患者近半年有明确视力下降史或在随访期间疾病发生进展,则需积极行 CXL。随访过程中,临床医师需提高患者对疾病危险因素的认知,患者需长期随访并保持良好的用眼习惯。

1.2 非手术光学矫正

目前常用的非手术光学矫正包括配戴框架眼镜和接触镜。初次就诊裸眼视力差者可通过配戴框架眼镜提高视力,框架眼镜能够矫正规则散光,具有配戴方

便、不接触角膜的优势,但对高度不规则散光的矫正效果欠佳。对框架眼镜矫正效果不满意的患者可通过配戴角膜/巩膜接触镜以获得较好的矫正视力,临床常用的接触镜包括传统软性接触镜(soft contact lens, SCL)、RGPCL、混合接触镜(hybrid contact lenses, HCLs)和巩膜镜等。值得注意的是,角膜/巩膜接触镜可不同程度提高视力,但均不能延缓或阻止疾病的进展^[14]。

SCL 的配戴舒适度较其他类型接触镜高,但对不规则散光的矫正效果较差,而 RGPCL 能够较好地改善光学表面并提高视觉质量^[15-16]。早期患者配戴普通球面 RGPCL 可获得较满意的矫正视力,且配戴时一般无明显并发症;但中重度患者角膜锥顶陡峭明显,普通球面 RGPCL 的戴镜舒适度和稳定性明显下降,甚至可加重角膜瘢痕的形成^[17]。

既往针对某些中重度圆锥角膜患者,如不能顺利配戴 RGPCL 又不具备条件接受角膜移植手术者,可尝试配戴 HCLs,该方法可不同程度提高患者的矫正视力、舒适度和安全性^[18],但 HCLs 具有一定的脱落率,约为 37%,且配戴过程中可能出现眼部不适症状、结膜炎、角膜血管化等并发症,需定期密切随访^[19-20]。

巩膜镜具有大直径镜片的特点以及 RGPCL 的光学性能优势,减少了与角膜的相互接触作用和镜片运动,从而提高配戴的舒适度^[21]。既往研究报道,圆锥角膜患者配戴巩膜镜后视力显著提高且视功能明显改善^[21-23]。配戴巩膜镜可改善圆锥角膜,尤其是重度圆锥角膜患者的视觉质量,减少患者的角膜移植需求,因此其应用日益受到重视。但巩膜镜在我国尚未广泛投入到临床应用,且配戴巩膜镜的长期效果及不良反应仍需进一步观察。

1.3 手术治疗

圆锥角膜常用的手术治疗方式主要包括 ICRS 植入术、CXL 和角膜移植术。随着技术进步,CXL 衍生出多种术式,包括跨上皮 CXL、快速去上皮 CXL 以及角膜基质透镜植入联合 CXL 等。目前临床常用的角膜移植术包括穿透角膜移植术(penetrant keratoplasty, PK)和板层角膜移植术,近年来角膜前弹力层移植术、飞秒激光辅助的角膜移植术也被应用于临床。

1.3.1 ICRS 植入术 ICRS 植入术是近几年用于圆锥角膜治疗的一种微创手术方式,通过改变角膜前表面的弧度形态、调整角膜几何形状,进而达到降低角膜曲率、球镜和柱镜度数,提高裸眼视力和矫正视力的目的^[24]。植入 ICRS 治疗圆锥角膜的主要优点是手术可逆、视力受损的风险较低,但仍可能发生角膜水肿、感染性角膜炎和角膜溶解等术后并发症,且 ICRS 在国

内尚未批准临床使用,仍需更多的临床试验及长期随访观察研究。

1.3.2 CXL CXL 通过增加角膜的生物力学硬度和稳定性来阻止圆锥角膜的进展^[25],主要包括标准 Dresden 方案、快速去上皮 CXL、快速跨上皮 CXL 等。既往研究发现,CXL 能够有效延缓或阻止疾病的进展^[26-27]。但也有研究报道少部分患者在接受 CXL 后疾病仍发生进展,考虑可能与变应性结膜炎和/或持续性揉眼等不良行为习惯相关^[28],因此在 CXL 术前及术后均应做好健康教育,提高患者对疾病危险因素的认识,针对随访期间发生的眼部疾病及时对症治疗。

近几年有研究者尝试在角膜基质内植入透镜后行 CXL,从而衍生出角膜基质透镜植入联合 CXL,术中基质透镜来源于飞秒激光小切口角膜基质透镜取出术所获得的同种异体角膜基质,该术式保留了正常角膜基质的胶原结构、光学透明度和生物相容性,可以增加角膜厚度和生物力学硬度,改变部分角膜屈光力,延缓甚至避免后期行角膜移植术,也为后期适配 RGPCL、巩膜镜或行角膜屈光手术进行屈光重建提供了基础^[29]。

1.3.3 角膜移植 角膜移植适用于圆锥角膜完成期或瘢痕期患者。常见的角膜移植手术主要包括 PK、前板层角膜移植(anterior lamellar keratoplasty, ALK)、深板层角膜移植(deep anterior lamellar keratoplasty, DALK)、前弹力层角膜移植和飞秒激光辅助的角膜移植。

PK 在过去是治疗圆锥角膜的主要治疗手段,但该手术破坏了眼球的完整性,术后易出现多种并发症,免疫排斥反应发生的风险较高。既往认为 PK 术后视力较 DALK 好,但 Spadea 等^[30]通过比较 PK 患者和 DALK 患者发现,在缝线拆除后两者视力无明显差异。ALK、DALK 是板层角膜移植,与 PK 的不同之处在于保留了受体角膜的后弹力层和内皮层,不穿透前房,降低了排斥反应和角膜内皮失代偿的风险^[31]。

既往研究表明,前弹力层在稳定角膜形态和生物力学方面有一定作用,因此前弹力层移植目的在于使角膜变平,阻止疾病的进一步发展^[32]。前弹力层无细胞结构,降低了移植后的免疫排斥风险;该移植术的另一优势在于,供体角膜的基质层仍可用于制备植片,提高供体角膜的利用率,但患者仍需通过配戴框架眼镜或角膜接触镜以提高视力^[33]。

飞秒激光辅助的角膜移植术较传统角膜移植术更精确、恢复更快、对周边角膜组织的损伤更小^[34-35]。飞秒激光辅助的深板层角膜移植术(femtosecond laser-assisted deep anterior lamellar keratoplasty, FS-DALK)可以更好地保留角膜结构的完整性,减少术后角膜排斥

反应,降低移植失败率。与传统的 DALK 手术相比,FS-DALK 更简单,手术界面更光滑,术后视觉质量更理想。飞秒激光辅助的微创板层角膜移植术的特点是切口长度从传统的 22 mm 缩短为 2.3 mm,无需角膜缝线固定植片,术后植片移位的发生率较传统 DALK 低,对角膜前神经丛的损伤较小,术后神经营养性并发症的发生率也较低^[36-37]。

1.4 圆锥角膜急性水肿的治疗

圆锥角膜急性水肿是圆锥角膜病变的一种严重并发症,需要及时有效的治疗以防止视力和角膜组织的进一步损害。圆锥角膜急性期的治疗包括非手术和手术治疗。非手术治疗包括配戴绷带式角膜接触镜以及药物对症治疗,如局部使用抗生素及促上皮修复滴眼液或眼膏。但非手术治疗恢复期较长,后弹力层破损范围较大者可能反复发生角膜水肿;早期手术治疗可加快水肿的消退,减少角膜瘢痕形成。急性水肿的手术治疗包括:(1)封闭后弹力层/后基质裂口,如前房注气、加压缝合和角膜热成形术^[38];(2)使用后弹力层-内皮层结构替换受损的后弹力层,主要包括后弹

力层剥离自动角膜内皮移植术、小切口后弹力层角膜内皮移植术、后弹力层角膜内皮移植术。这些手术干预可能有助于减少瘢痕形成,后期通过配戴接触镜提高患者的视力,从而降低角膜移植的可能^[39]。

不同严重程度的圆锥角膜往往需要选择不同的治疗方法,现阶段圆锥角膜常用的临床治疗方式、适应证、优势及其不足见表 1。

2 圆锥角膜治疗的研究前景

尽管圆锥角膜的治疗方面取得了许多进步,但角膜变薄及角膜瘢痕等问题并未得到改善,因此,探寻新的治疗方法用于提高视力、控制疾病进展,对于改善患者的生活质量具有重要意义。近些年,生物合成替代物、3D 生物打印和干细胞治疗逐渐应用于角膜基质再生,具有增加角膜基质厚度、改善角膜屈光度的特点,有望应用于圆锥角膜的治疗。

2.1 组织工程

2.1.1 生物合成替代物 在全球供体角膜短缺的背景下,目前已研究了多种生物材料用于合成角膜替代

表 1 圆锥角膜常用治疗方式总结				
类别	治疗方式	适应证	优势	不足
非手术光学矫正	框架眼镜 ^[14]	轻、中度圆锥角膜,对框架眼镜视力满意者	不接触角膜,配戴方便	高度近视、不规则散光的矫正效果欠佳
	软性接触镜 ^[40]	轻度圆锥角膜	配戴舒适度较高,轻、中度患者有较理想的矫正视力	重度患者的矫正视力差
	RGPCL ^[15-16,41]	中、重度圆锥角膜,框架眼镜矫正视力差者	透气性好、安全性高,改善不规则散光并提高视觉质量	重度患者的矫正视力较差,干眼症状明显
	混合镜 ^[19-20]	中、重度圆锥角膜,不耐受 RGPCL 者	提供较好的矫正视力	透氧性差,可能出现角膜炎、角膜新生血管等
	巩膜镜 ^[21-23]	中、重度圆锥角膜,不耐受 RGPCL 者	提高视觉质量,配戴较 RGPCL 舒适	国内尚未广泛开展,可能发生角结膜水肿、角膜新生血管、角膜炎等
手术治疗	ICRS 植入术 ^[24]	中、重度稳定期圆锥角膜,不耐受 RGPCL,中央角膜无瘢痕,角膜厚度>400 μm	可逆性,视力受损的风险较低	术后有发生角膜水肿、感染性角膜炎和角膜溶解等并发症的风险
	CXL ^[14,25]	进展期圆锥角膜,角膜厚度>400 μm,中央角膜无瘢痕	延缓或阻止圆锥角膜进展	术后有发生感染性角膜炎、角膜混浊、角膜溶解、角膜内皮失代偿、圆锥角膜继续发展等并发症的风险
	PK ^[30]	重度圆锥角膜,角膜全层瘢痕、中央角膜瘢痕;角膜水肿>1 个月不消退	适合角膜全层瘢痕及水肿长期不消退者	破坏眼球完整性,免疫排斥反应风险较其他方式高
	板层角膜移植 ^[31,42]	重度圆锥角膜,最佳矫正视力<0.5,角膜厚度>300 μm	不穿透前房,内皮细胞损伤的风险低,免疫排斥反应发生率较 PK 低	可能发生术中后弹力层穿孔,术后后弹力层皱褶、感染、角膜水肿、免疫排斥反应
	前弹力层角膜移植 ^[32-33]	重度、重度进展期圆锥角膜,矫正视力极差或不能耐受角膜接触镜	延缓或阻止疾病进展,降低角膜曲率,免疫排斥反应发生率低	仍需通过配戴框架眼镜或角膜接触镜提高视力,手术要求操作精确度高、难度大
	飞秒激光辅助的角膜移植 ^[34,36-37]	重度圆锥角膜,矫正视力极差或不能耐受角膜接触镜	精确、手术界面较传统手术光滑,术后恢复快	受体角膜过薄仍可能发生角膜内皮损伤、术中角膜后弹力层穿孔等

注:根据陡峭角膜曲率 (steep keratometry, Ks),将圆锥角膜分为轻度 (Ks<48 D)、中度 (48 D≤Ks<55 D) 和重度 (Ks≥55 D)^[43] RGPCL:硬性透气性角膜接触镜;ICRS:角膜基质环;CXL:角膜胶原交联术;PK:穿透角膜移植术

物,其中,胶原蛋白及其相关生物材料在角膜替代物方面的研究及使用较为广泛。使用Ⅲ型重组人胶原蛋白和交联剂交联形成的生物合成替代物植入角膜基质,相比于传统板层角膜移植术,角膜缝线拆除时间及糖皮质激素使用时间缩短,且具有较好的生物相容性^[44-45]。使用由重组人胶原蛋白合成的生物合成替代物降低了免疫排斥反应的发生风险,促进宿主角膜基质细胞的迁移、分化以及神经恢复,多数患者术后可耐受角膜接触镜^[46]。

双交联生物工程猪结构(bioengineered porcine construct, double crosslinked, BPCDX)由猪胶原蛋白经化学和光化学双交联法形成,在植入角膜基质后患者视力明显提高,角膜厚度显著增加,角膜地形图检查提示角膜前表面最大曲率明显降低,且患者能够耐受角膜接触镜^[47]。BPCDX 相较于之前的研究材料更稳定,在观察期间未发生角膜变薄、角膜混浊、新生血管形成和排斥反应等。但目前生物合成替代物的机械强度、抗牵拉及抗酶解能力较角膜组织差,植入替代物后的角膜厚度明显薄于正常角膜厚度,未来仍需进一步研究如何提高替代物的长期稳定性。

2.1.2 3D 生物打印 3D 生物打印被广泛应用于医学领域,多种材料经 3D 生物打印技术可应用于角膜基质组织再生,包括去乙酰化壳聚糖、亲水凝胶、胶原蛋白、甲基丙烯酸酯化明胶(gelatin methacrylate, GelMA)、丝氨酸蛋白、癸二酸甘油、脱细胞外基质。其中, GelMA 的研究应用较为广泛,甲基丙烯酸酐与明胶在光引发剂的作用下进行光交联得到 GelMA,其具有良好的三维支架结构、力学性能、透光性和生物相容性^[48]。Mahdavi 等^[49]发现使用 GelMA 用于 3D 打印生物支架具有较好的细胞相容性和生物力学性能,在植入角膜后仍保持良好的透明性。在今后可尝试 3D 打印胶原支架并在支架中植入干细胞,既增加角膜厚度又可诱导角膜基质细胞再生,但其可行性仍待进一步研究。

2.2 细胞工程

圆锥角膜的病理生理学机制可能与角膜基质异常和角膜基质细胞丢失有关,既往研究报道,人源间充质干细胞不仅能分化为角膜基质细胞,还能促进宿主细胞的功能,为间充质干细胞应用于圆锥角膜治疗提供了重要依据^[50]。Ramin 等^[51]在圆锥角膜患者的角膜基质内植入脂肪来源的间充质干细胞(adipose-derived stem cells, ASCs)后观察到, ASCs 在基质内存活,且角膜基质细胞密度增加。Alió Del Barrio 等^[52]通过在角膜基质囊袋中注入脂肪来源的成体间充质干细胞观察

到,患者既往存在的角膜瘢痕减轻,视力改善。但该方法也存在局限性,如单纯注入干细胞的分化率低,且角膜基质厚度增加不明显,角膜屈光参数变化不显著,不能达到有效的治疗目的。随后, Alió Del Barrio 等^[53]在脱细胞角膜基质中植入 ASCs 后再植入角膜基质囊袋中,术后观察到患者屈光度明显改善,角膜厚度增加。脱细胞技术通过去除异体供体细胞成分降低了免疫排斥反应的发生风险,而剩余的细胞外基质仍保持正常结构。但该方法的局限性在于,其并不足以恢复严重变薄的角膜,且仍需供体角膜作为基质材料。

除以上治疗方法外,补充精氨酸、对合并甲状腺功能减退患者补充甲状腺素、补充乳铁蛋白促进角膜上皮创面愈合以及使用环孢素 A 抗炎等方法,为圆锥角膜的药物辅助治疗提供了可能。未来可通过视力矫正、手术治疗及药物治疗等联合治疗方案,为圆锥角膜患者提供个性化的精准治疗方式。

3 小结

综上所述,圆锥角膜患者的临床管理中需加强对患者危险因素的防治,根据患者年龄及疾病严重程度给予个性化治疗方案。患者在去除危险因素后,轻中度圆锥角膜患儿建议尽早行 CXL,术后可配戴框架眼镜或接触镜提高视力;对于接触镜矫正视力差或不耐受的重度圆锥角膜患者,建议择期行角膜移植术。对于成年患者,建议密切随访,若病情稳定可考虑配戴接触镜,如病情进展需尽早行 CXL;重度圆锥角膜且接触镜矫正视力差者建议择期行角膜移植术。组织工程、3D 生物打印、细胞工程等角膜相关研究中展现出了良好的应用潜能,有望为圆锥角膜的临床治疗提供新的选择。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Rabinowitz YS. Keratoconus [J]. Surv Ophthalmol, 1998, 42 (4): 297-319. DOI: 10. 1016/s0039-6257(97)00119-7.
- [2] Hashemi H, Heydarian S, Hooshmand E, et al. The prevalence and risk factors for keratoconus: a systematic review and meta-analysis [J]. Cornea, 2020, 39 (2): 263-270. DOI: 10. 1097/ICO. 00000000000002150.
- [3] Yang K, Liu X, Xu L, et al. The Chinese keratoconus (CKC) cohort study [J]. Eur J Epidemiol, 2024, 39 (6): 679-689. DOI: 10. 1007/s10654-024-01128-2.
- [4] 徐丽妍, 杨凯丽, 任胜卫. 圆锥角膜的危险因素研究进展 [J]. 中华实验眼科杂志, 2020, 38 (6): 543-547. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20190131-00041. Xu LY, Yang KL, Ren SW. Research progress on risk factors of keratoconus [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2020, 38 (6): 543-547. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20190131-00041.
- [5] 李丹, 任胜卫, 赵东卿. 揉眼在圆锥角膜发生和发展中的作用 [J]. 中华实验眼科杂志, 2021, 39 (4): 356-359. DOI: 10. 3760/cma. j.

- cn115989-20200602-00391.
- Li D, Ren SW, Zhao DQ. Role of eye rubbing in the occurrence and development of keratoconus [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2021, 39(4): 356–359. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20200602-00391.
- [6] Ren S, Tu R, Xu L, et al. A high body mass index strengthens the association between the time of eye rubbing and keratoconus in a Chinese population: a case control study [J/OL]. BMC Public Health, 2023, 23(1): 2032 [2024-03-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37853356/>. DOI: 10. 1186/s12889-023-16937-5.
- [7] Yang K, Li D, Xu L, et al. Independent and interactive effects of eye rubbing and atopy on keratoconus [J/OL]. Front Immunol, 2022, 13: 999435 [2024-03-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36248837/>. DOI: 10. 3389/fimmu. 2022. 999435.
- [8] Guo X, Bian J, Yang K, et al. Eye rubbing in Chinese patients with keratoconus: a multicenter analysis [J]. J Refract Surg, 2023, 39(10): 712–718. DOI: 10. 3928/1081597X-20230831-04.
- [9] Mazharian A, Panthier C, Courtin R, et al. Incorrect sleeping position and eye rubbing in patients with unilateral or highly asymmetric keratoconus: a case-control study [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2020, 258(11): 2431–2439. DOI: 10. 1007/s00417-020-04771-z.
- [10] Averich VV, Bubnova IA. Changes in the precorneal tear film at various stages of keratoconus [J]. Vestn Oftalmol, 2024, 140(3): 43–49. DOI: 10. 17116/oftalma202414003143.
- [11] Gu Z, Cao G, Wu C, et al. Comparing the ocular surface temperature and dry eye condition of keratoconus with normal eyes using infrared thermal imaging [J]. Int Ophthalmol, 2023, 43(12): 4781–4789. DOI: 10. 1007/s10792-023-02878-w.
- [12] Naderan M, Rajabi MT, Zarrinbakhsh P, et al. Is keratoconus more severe in pediatric population? [J]. Int Ophthalmol, 2017, 37(5): 1169–1173. DOI: 10. 1007/s10792-016-0382-5.
- [13] 赵陈培, 姬戎媛, 韩燕敏, 等. CXL 治疗圆锥角膜的中期效果及术后 RGPCL 配适参数变化的研究 [J]. 中华眼科杂志, 2022, 58(4): 272–278. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112142-20220129-00029.
- Zhao CP, Ji RY, Han YM, et al. The mid-term effect of corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus and the changes in rigid gas permeable contact lens fitting parameters [J]. Chin J Ophthalmol, 2022, 58(4): 272–278. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112142-20220129-00029.
- [14] 中华医学会眼科学分会角膜病学组. 中国圆锥角膜诊断和治疗专家共识 (2019 年) [J]. 中华眼科杂志, 2019, 55(12): 891–895. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0412-4081. 2019. 12. 004.
- [15] 任中豪, 徐丽妍, 杨凯丽, 等. 配戴硬性透气性角膜接触镜对轻中度圆锥角膜患者视觉质量的影响 [J]. 眼科新进展, 2020, 40(7): 634–637, 641. DOI: 10. 13389/j. cnki. rao. 2020. 0145.
- Ren ZH, Xu LY, Yang KL, et al. Assessment of rigid gas-permeable contact lenses on visual quality in mild and moderate keratoconus [J]. Rec Adv Ophthalmol, 2020, 40(7): 634–637, 641. DOI: 10. 13389/j. cnki. rao. 2020. 0145.
- [16] 郭寅, 刘立洲, 彭丽, 等. 长期配戴硬性透气性角膜接触镜对不同程度圆锥角膜的矫正效果及安全性评价 [J]. 中华实验眼科杂志, 2018, 36(2): 135–139. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2018. 02. 012.
- Guo Y, Liu LZ, Peng L, et al. Efficacy and safety of long-term wearing rigid gas permeable contact lens in different degrees of keratoconus eyes [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2018, 36(2): 135–139. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2018. 02. 012.
- [17] 任胜卫, 范棋, 杨凯丽, 等. 接触镜在圆锥角膜中的临床应用及并发症研究进展 [J]. 国际眼科杂志, 2024, 24(1): 82–87. DOI: 10. 3980/j. issn. 1672-5123. 2024. 1. 16.
- Ren SW, Fan Q, Yang KL, et al. Research progress of clinical application and complication of contact lens in keratoconus [J]. Int Eye Sci, 2024, 24(1): 82–87. DOI: 10. 3980/j. issn. 1672-5123. 2024. 1. 16.
- [18] Lim L, Lim E. Current perspectives in the management of keratoconus with contact lenses [J]. Eye (Lond), 2020, 34(12): 2175–2196. DOI: 10. 1038/s41433-020-1065-z.
- [19] Klocek D, Koppen C, Kreps EO. Clinical outcome of hybrid contact lenses in keratoconus [J]. Eye Contact Lens, 2021, 47(5): 283–287. DOI: 10. 1097/ICL. 0000000000000738.
- [20] Harbiyeli II, Erdem E, Isik P, et al. Use of new-generation hybrid contact lenses for managing challenging corneas [J]. Eur J Ophthalmol, 2021, 31(4): 1802–1808. DOI: 10. 1177/1120672120942757.
- [21] Kreps EO, Pesudovs K, Claerhout I, et al. Mini-scleral lenses improve vision-related quality of life in keratoconus [J]. Cornea, 2021, 40(7): 859–864. DOI: 10. 1097/ICO. 0000000000002518.
- [22] Baudin F, Chemaly A, Arnould L, et al. Quality-of-life improvement after scleral lens fitting in patients with keratoconus [J]. Eye Contact Lens, 2021, 47(9): 520–525. DOI: 10. 1097/ICL. 0000000000000821.
- [23] 范棋, 杨凯丽, 任胜卫. 中重度圆锥角膜患者巩膜镜试戴效果评估 [J]. 中华实验眼科杂志, 2023, 41(12): 1179–1186. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20230911-00094.
- Fan Q, Yang KL, Ren SW. Fitting effect of scleral lens for moderate and severe keratoconus [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2023, 41(12): 1179–1186. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20230911-00094.
- [24] Sakellaris D, Balidis M, Gorou O, et al. Intracorneal ring segment implantation in the management of keratoconus: an evidence-based approach [J]. Ophthalmol Ther, 2019, 8(Suppl 1): 5–14. DOI: 10. 1007/s40123-019-00211-2.
- [25] 王少佩, 任胜卫, 赵东卿. 角膜交联治疗儿童圆锥角膜的研究进展 [J]. 中华眼外伤职业眼病杂志, 2022, 44(4): 315–320. DOI: 10. 3760/cma. j. cn116022-20211130-00451.
- Wang SP, Ren SW, Zhao DQ. Research progress of corneal cross-linking in the treatment of pediatric keratoconus [J]. Chin J Ocul Traumatol Occupat Eye Dis, 2022, 44(4): 315–320. DOI: 10. 3760/cma. j. cn116022-20211130-00451.
- [26] Cortina MS, Greiner MA, Kuo AN, et al. Safety and efficacy of epithelium-off corneal collagen cross-linking for the treatment of corneal ectasia: a report by the American Academy of Ophthalmology [J]. Ophthalmology, 2024, 131(10): 1234–1242. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2024. 05. 006.
- [27] Enders C, Vogel D, Dreyhaupt J, et al. Corneal cross-linking in patients with keratoconus: up to 13 years of follow-up [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2023, 261(4): 1037–1043. DOI: 10. 1007/s00417-022-05844-x.
- [28] Mazzotta C, Traversi C, Baiocchi S, et al. Corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet A light for pediatric keratoconus: ten-year results [J]. Cornea, 2018, 37(5): 560–566. DOI: 10. 1097/ICO. 0000000000001505.
- [29] 孙西宇, 申笛, 才俊, 等. 全飞秒激光辅助角膜异体基质透镜植入联合角膜胶原交联术治疗圆锥角膜 1 例 [J]. 中华眼视光学与视觉科学杂志, 2022, 24(6): 472–474. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115909-20210323-00116.
- Sun XY, Shen D, Cai J, et al. Femtosecond laser-assisted intrastromal lenticular implantation combined with collagen cross-linking for the treatment of keratoconus: a case report [J]. Chin J Optom Ophthalmol Vis Sci, 2022, 24(6): 472–474. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115909-20210323-00116.
- [30] Spadea L, Di Genova L, Trovato Battagliola E, et al. Descemet deep anterior lamellar keratoplasty versus penetrating keratoplasty in advanced keratoconus: comparison of visual and refractive outcomes [J]. Ther Clin Risk Manag, 2024, 20: 127–138. DOI: 10. 2147/TCRM. S441577.
- [31] Janiszewska-Bil D, Czarnota-Nowakowska B, Krysik K, et al. Comparison of long-term outcomes of the lamellar and penetrating keratoplasty approaches in patients with keratoconus [J/OL]. J Clin Med, 2021, 10(11): 2421 [2024-03-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34072608/>. DOI: 10. 3390/jcm10112421.
- [32] 赵英涵, 洪晶. 角膜前弹力层移植术治疗圆锥角膜研究现状 [J]. 中华实验眼科杂志, 2023, 41(3): 285–288. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20200307-00151.
- Zhao YH, Hong J. Research status of Bowman layer transplantation in the treatment of keratoconus [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2023, 41(3): 285–288. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20200307-00151.
- [33] Dragnea DC, Birbal RS, Ham L, et al. Bowman layer transplantation in the treatment of keratoconus [J/OL]. Eye Vis (Lond), 2018, 5: 24 [2024-03-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30238016/>. DOI: 10. 1186/s40662-018-0117-y.
- [34] 中华医学会眼科学分会角膜病学组. 中国飞秒激光辅助角膜移植



- 手术专家共识(2022 年)[J]. 中华眼科杂志, 2022, 58(10): 747-753. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112142-20220421-00194.
- Cornea Group of Ophthalmology Branch of Chinese Medical Association. Chinese expert consensus on femtosecond laser-assisted keratoplasty (2022)[J]. Chin J Ophthalmol, 2022, 58(10): 747-753. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112142-20220421-00194.
- [35] 李华, 谢立信. 飞秒激光在角膜移植手术中的应用[J]. 中华实验眼科杂志, 2021, 39(2): 166-171. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20201120-00784.
- Li H, Xie LX. Application of femtosecond laser in keratoplasty[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2021, 39(2): 166-171. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20201120-00784.
- [36] 刘明娜, 李娜, 田歌, 等. 飞秒激光辅助的微创板层角膜移植术治疗完成期圆锥角膜的安全性和有效性[J]. 中华眼科杂志, 2023, 59(4): 288-294. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112142-20220517-00249.
- Liu MN, Li N, Tian G, et al. Femtosecond laser-assisted minimally invasive lamellar keratoplasty for advanced keratoconus[J]. Chin J Ophthalmol, 2023, 59(4): 288-294. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112142-20220517-00249.
- [37] Gao H, Liu M, Li N, et al. Femtosecond laser-assisted minimally invasive lamellar keratoplasty for the treatment of advanced keratoconus[J]. Clin Exp Ophthalmol, 2022, 50(3): 294-302. DOI: 10. 1111/ceo. 14047.
- [38] 李素霞, 王宁, 苏敏, 等. 术中 OCT 引导的角膜精确缝合治疗严重急性水肿期圆锥角膜的疗效观察[J]. 中华眼科杂志, 2024, 60(2): 147-155. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112142-20231016-00145.
- Li SX, Wang N, Su M, et al. Intraoperative optical coherence tomography guided precise corneal suture in the treatment of acute keratoconus[J]. Chin J Ophthalmol, 2024, 60(2): 147-155. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112142-20231016-00145.
- [39] Bafna RK, Kalra N, Asif MI, et al. Management of acute corneal hydrops - current perspectives[J]. Indian J Ophthalmol, 2024, 72(4): 495-507. DOI: 10. 4103/IJO. IJO_2160_23.
- [40] Fernandez-Velazquez FJ. Kerasoft IC compared to Rose-K in the management of corneal ectasias[J]. Cont Lens Anterior Eye, 2012, 35(4): 175-179. DOI: 10. 1016/j. clae. 2012. 02. 005.
- [41] Carracedo G, González-Méjome JM, Martín-Gil A, et al. The influence of rigid gas permeable lens wear on the concentrations of dinucleotides in tears and the effect on dry eye signs and symptoms in keratoconus[J]. Cont Lens Anterior Eye, 2016, 39(5): 375-379. DOI: 10. 1016/j. clae. 2016. 04. 009.
- [42] 孙亚珂, 王坤, 王晓玉, 等. 改良式深板层角膜移植术治疗圆锥角膜的效果[J]. 中华眼外伤职业眼病杂志, 2022, 44(9): 652-656. DOI: 10. 3760/cma. j. cn116022-20220401-00152.
- Sun YK, Wang K, Wang XY, et al. Clinical efficacy of modified deep lamellar keratoplasty for the treatment of keratoconus[J]. Chin J Ocul Traum Occupat Eye Dis, 2022, 44(9): 652-656. DOI: 10. 3760/cma. j. cn116022-20220401-00152.
- [43] 朱梦, 杨凯丽, 徐丽妍, 等. 圆锥角膜临床特征及其严重程度的影响因素分析[J]. 中华实验眼科杂志, 2023, 41(5): 484-492. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20220811-00368.
- Zhu M, Yang KL, Xu LY, et al. Clinical features of keratoconus and influencing factors of disease severity[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2023, 41(5): 484-492. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20220811-00368.
- [44] Fagerholm P, Lagali NS, Merrett K, et al. A biosynthetic alternative to human donor tissue for inducing corneal regeneration; 24-month follow-up of a phase 1 clinical study[J/OL]. Sci Transl Med, 2010, 2(46): 46ra61 [2024-03-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20739681/>. DOI: 10. 1126/scitranslmed. 3001022.
- [45] Fagerholm P, Lagali NS, Ong JA, et al. Stable corneal regeneration four years after implantation of a cell-free recombinant human collagen scaffold[J]. Biomaterials, 2014, 35(8): 2420-2427. DOI: 10. 1016/j. biomaterials. 2013. 11. 079.
- [46] Ong JA, Auvinet E, Forget KJ, et al. 3D corneal shape after implantation of a biosynthetic corneal stromal substitute[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2016, 57(6): 2355-2365. DOI: 10. 1167/iovs. 15-18271.
- [47] Rafat M, Jabbarvand M, Sharma N, et al. Bioengineered corneal tissue for minimally invasive vision restoration in advanced keratoconus in two clinical cohorts[J]. Nat Biotechnol, 2023, 41(1): 70-81. DOI: 10. 1038/s41587-022-01408-w.
- [48] Su G, Li G, Wang W, et al. Application prospect and preliminary exploration of GelMA in corneal stroma regeneration[J/OL]. Polymers (Basel), 2022, 14(19): 4227 [2024-03-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36236174/>. DOI: 10. 3390/polym14194227.
- [49] Mahdavi SS, Abdekhodaie MJ, Kumar H, et al. Stereolithography 3D bioprinting method for fabrication of human corneal stroma equivalent[J]. Ann Biomed Eng, 2020, 48(7): 1955-1970. DOI: 10. 1007/s10439-020-02537-6.
- [50] Ahadi M, Ramin S, Abbasi A, et al. Mini review: human clinical studies of stem cell therapy in keratoconus[J/OL]. BMC Ophthalmol, 2024, 24(1): 35 [2024-03-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38263090/>. DOI: 10. 1186/s12886-024-03297-w.
- [51] Ramin S, Abbasi A, Ahadi M, et al. Assessment of the effects of intrastromal injection of adipose-derived stem cells in keratoconus patients[J]. Int J Ophthalmol, 2023, 16(6): 863-870. DOI: 10. 18240/ijo. 2023. 06. 05.
- [52] Alió Del Barrio JL, El Zarif M, de Miguel MP, et al. Cellular therapy with human autologous adipose-derived adult stem cells for advanced keratoconus[J]. Cornea, 2017, 36(8): 952-960. DOI: 10. 1097/ICO. 0000000000001228.
- [53] Alió Del Barrio JL, El Zarif M, Azaar A, et al. Corneal stroma enhancement with decellularized stromal lamellae with or without stem cell recellularization for advanced keratoconus[J]. Am J Ophthalmol, 2018, 186: 47-58. DOI: 10. 1016/j. ajo. 2017. 10. 026.

(收稿日期: 2024-12-03 修回日期: 2025-02-24)

(本文编辑: 刘艳 施晓萌)

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、眼科药物学研究、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。

(本刊编辑部)

中华医学会杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究