

- 1097/ICO.000000000000504.
- [3] 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.
- [4] 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.jcrs.2014.09.033.
- [5] Yeh CY, Chen KC, Chen YJ, et al. Accelerated versus conventional corneal collagen cross-linking for keratoconus: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Eur J Ophthalmol*, 2025, 35 (3) : 785-798. DOI: 10.1177/11206721241298317.
- [6] Li L, Bao H, Zhang E, et al. Effect of corneal cross-linking on biomechanical properties of swollen rabbit corneas [J]. *Exp Eye Res*, 2025, 251 : 110191. DOI: 10.1016/j.exer.2024.110191.
- [7] Godefrooij DA, Roohé SL, Soeters N, et al. The independent effect of various cross-linking treatment modalities on treatment effectiveness in keratoconus [J]. *Cornea*, 2020, 39(1) : 63-70. DOI: 10.1097/ICO.0000000000002168.
- [8] Kling S, Hafezi F. Corneal biomechanics - a review [J]. *Ophthalmic Physiol Opt*, 2017, 37(3) : 240-252. DOI: 10.1111/opo.12345.
- [9] Hafezi F, Kling S, Gilardoni F, et al. Individualized corneal cross-linking with riboflavin and UV-A in ultrathin corneas: the Sub400 protocol [J]. *Am J Ophthalmol*, 2021, 224 : 133-142. DOI: 10.1016/j.ajo.2020.12.011.
- [10] Eguileor BL, Zorzúa BS, Ecenarro JE. The HUC progression score: a new method for determining keratoconus progression [J]. *Eur J Ophthalmol*, 2024, 34(4) : 973-979. DOI: 10.1177/11206721241241247587.
- [11] Santodomingo-Rubido J, Carracedo G, Suzuki A, et al. Keratoconus: an updated review [J]. *Cont Lens Anterior Eye*, 2022, 45(3) : 101559. DOI: 10.1016/j.clae.2021.101559.
- [12] Cunha AM, Correia PJ, Alves H, et al. Keratoconus enlargement as a predictor of keratoconus progression [J]. *Sci Rep*, 2021, 11 (1) : 21079. DOI: 10.1038/s41598-021-00649-0.
- [13] Brittingham S, Tappeiner C, Frueh BE. Corneal cross-linking in keratoconus using the standard and rapid treatment protocol: differences in demarcation line and 12-month outcomes [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(12) : 8371-8376. DOI: 10.1167/iovs.14-15444.
- [14] 王宁, 董巧巧, 王姝婷, 等. 圆锥角膜不同交联方法术后基质分界线发生特点及其对交联效果的影响 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2023, 41(2) : 152-159. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210919-00521.
- Wang N, Dong QQ, Wang ST, et al. Characteristics of corneal stromal demarcation line after different cross-linking methods in keratoconus and its influence on the cross-linking effect [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2023, 41(2) : 152-159. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210919-00521.
- [15] Liu B, Shang X, Tan X, et al. Clinical and morphological *in vivo* confocal microscopy findings following a modified biphasic higher fluence transepithelial corneal crosslinking [J]. *Curr Eye Res*, 2024, 49(2) : 119-130. DOI: 10.1080/02713683.2023.2276680.

(收稿日期:2025-12-22 修回日期:2026-05-01)

(本文编辑:施晓萌 骆世平)

· 病例报告 ·

角膜屈光性透镜取出术后双眼中央中毒性角膜病变诊疗 1 例

马远康 孟毅飞 姜博华 潘帅茜 李权 闫志鹏

河北医科大学第三医院眼科, 石家庄 050000

通信作者: 闫志鹏, Email: zhipengyan76@163.com

基金项目: 河北省卫生健康委员会医学科学研究课题计划 (20200079)

Diagnosis and treatment of bilateral central toxic keratopathy following keratorefractive lenticule extraction: a case report

Ma Yuankang, Meng Yifei, Jiang Bohua, Pan Shuaxi, Li Quan, Yan Zhipeng

Department of Ophthalmology, The Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China

Corresponding author: Yan Zhipeng, Email: zhipengyan76@163.com

Fund program: Medical Scientific Research Project of Hebei Province Health Commission (20200079)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20260108-00014

患者男, 24 岁, 因双眼高度近视伴散光于 2024 年 7 月就诊于河北医科大学第三医院眼科并接受屈光手术检查。术前评估: 双眼裸眼视力 (uncorrected distance visual acuity, UCVA) 0.1; 显然验光右眼 -6.00 DS/-1.75 DC \times 10°, 矫正视力 0.8+, 左眼 -6.25 DS/-2.00 DC \times 170°, 矫正视力 1.0; 眼压右眼 15 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 左眼 16 mmHg; 双眼眼前节、角膜地形图及眼底检查等未见明显异常; 中央角膜厚度 (central corneal thickness, CCT) 右眼 582 μ m, 左眼 579 μ m。全身及眼部无特殊病史, 无手术禁忌证。眼部条件符合双眼角膜屈光性透镜取出术 (keratorefractive lenticule extraction, KLEx) 手术指征^[1]。术前点用左氧氟沙星滴眼液和右旋糖苷 70 滴眼液 4 次/日, 连用 3 d; 手术采用蔡司 VisuMax 500 飞秒激光系统, 手术参数为: 激光能量 140 nJ, 脉冲频率 500 kHz, 透镜层和角

膜帽层的激光光斑间距和扫描轨迹间距均为 4.5 μ m, 光学区直径 6.5 mm, 角膜帽深度 120 μ m。术中使用盐酸丙美卡因滴眼液行局部麻醉, 患者配合良好, 手术过程顺利。术后 1 d 随访, 双眼 UCVA 均为 1.0, 角膜透明, 未自觉任何不适症状。术后左氧氟沙星滴眼液、普拉洛芬滴眼液、0.5% 氯替泼诺滴眼液、右旋糖苷 70 滴眼液和七叶洋地黄双苷滴眼液均 4 次/日。术后第 3 天, 患者主诉双眼视物模糊伴雾状感, 眼科检查示: 双眼 UCVA 均为 0.8; 显然验光右眼 +0.25DS/-0.25DC \times 25°, 矫正视力 1.0, 左眼 +0.25 DS/-0.25DC \times 50°, 矫正视力 1.0; 裂隙灯显微镜下可见双眼角膜中央基质层呈条纹状皱褶, 伴点状弥漫性白色混浊 (图 1)。初步推测为 KLEx 术后并发弥漫性层间角膜炎 (diffuse lamellar keratitis, DLK), 遂调整治疗方案, 在维持常规药物用量不变的基础上, 将 0.5% 氯替泼诺滴眼液使用频次

密切随访。术后第 5 天,患者因双眼雾状感加重再次就诊,复查显示:双眼 UCVA 均为 0.6;显然验光右眼 +2.50 DS/-0.75 DC×30°,矫正视力 0.8,左眼 +2.00 DS/-0.75 DC×50°,矫正视力 0.8;裂隙灯显微镜下可见双眼角膜中央白色混浊程度较前加重,右眼症状较左眼更明显(图 1);眼前节光学相干断层扫描(anterior segment optical coherence tomography, AS-OCT)检查显示,角膜层间可见白色高反射信号,高反射信号浸润达角膜基质深层(图 2),CCT 右眼 410 μm,左眼 402 μm;共聚焦显微镜检查可见角膜基质细胞减少,角膜各层均未见炎症细胞、真菌、阿米巴病原体的浸润(图 3)。结合患者的临床检查结果和眼部表现,最终诊断为双眼中央中毒性角膜病变(central toxic corneal lesion,CTK)。将 0.5%氯替泼诺滴眼液调整为作用效果相对温和的 0.1%氟米龙滴眼液,4 次/日,其余用药维持不变。术后第 7 天复查:双眼 UCVA 均为 0.6;显然验光右眼 +2.50 DS/-0.50 DC×30°,矫正视力 0.8,左眼 +2.00 DS/-0.25 DC×60°,矫正视力 0.8;裂隙灯显微镜检查显示双眼角膜中央混浊区范围缩小、白色混浊程度减轻、中央基质条纹状皱褶改善(图 1),将 0.1%氟米龙滴眼液减少至 3 次/日。术后第 14 天随访检查:双眼 UCVA 均为 0.6;显然验光右眼 +1.50 DS/-0.50 DC×30°,矫正视力 0.8,左眼 +1.00 DS/-0.25 DC×60°,矫正视力 0.8;裂隙灯显微镜检查显示角膜中央混浊区继续缩小,白色混浊程度继续减轻、中央基质条纹状皱褶程度继续减弱(图 1),将 0.1%氟米龙滴眼液进一步调整为 2 次/日。术后 1 个月复查:双眼 UCVA 为 0.8+;显然验光右眼 +0.50 DS/-0.25 DC×25°,矫正视力 0.8,左眼 +0.50 DS/-0.25 DC×60°,矫正视力 0.8;裂隙灯显微镜检查显示角膜混浊区基本消失,中央基质条纹状皱褶不明显(图 1),嘱患者停用 0.1%氟米龙滴眼液。术后 2 个月复查:患者双眼 UCVA 改善至 1.0+;显然验光右眼 +0.25 DS/-0.25 DC×25°,矫正视力 1.0,左眼 +0.25 DS/-0.25 DC×60°,矫正视力 1.0;裂隙灯显微镜检查显示角膜中央混浊区继续减轻,基质条纹状皱褶持续减轻(图 1)。术后 6 个月复查:患者视物模糊伴雾状感消失,双眼 UCVA 为 1.0;显然验光右眼平光,左眼 +0.25DS/-0.25DC×50°,矫正视力 1.0;裂隙灯显微镜检查显示角膜中央混浊区基本消失,基质条纹状皱褶不明显(图 1);AS-OCT 检查显示白色混浊较前减轻,高反射信号强度降低(图 2),CCT 右眼 438 μm,左眼 425 μm,较术后第 5 天时增厚。

讨论:KLEx 作为近年来快速发展的微创角膜屈光手术技术,与传统飞秒激光辅助的准分子激光原位角膜磨镶术(femtosecond laser-assisted laser

in situ keratomileusis,FS-LASIK)相比,具有切口小(2~3 mm),组织创伤轻等特征,已逐渐受到临床认可和推广^[2]。CTK 是 FS-LASIK 或 KLEx 术后罕见的特殊非炎症性角膜病变^[3],其核心病理改变为角膜基质的毒性损伤,尽管其名称包含“毒性”,但并非由感染或炎症引起^[4]。CTK 病变在裂隙灯显微镜下无结膜充血、前房丁达尔现象等炎症反应^[5],多发生于术后 2~9 d^[4],并表现为典型的“三联征”:(1)非炎症性的中央角膜混浊,这种混浊可能与角膜基质细胞凋亡、角膜基质水肿以及胶原纤维排列紊乱有关;(2)角膜基质条纹状皱褶;(3)伴角膜基质组织丢失,进而导致远视性屈光改变和视力下降^[4,6-9]。AS-OCT 显示患者角膜基质和角膜瓣变薄^[10];共聚焦显微镜下可见角膜基质细胞减少,且无炎症细胞浸润^[11]。

CTK 由 Fraenkel 等^[8]首次报道,并在 2007 年由 Sonmez 和 Maloney 命名为 CTK^[6]。该并发症多见于 FS-LASIK 术后,而目前仅有 3 例报告 KLEx 术后的 CTK,并且均为单眼发病^[12-14]。关于 CTK 的发病机制,目前尚未完全阐明,现有研究提示,其发生可能与激光光活化产物、手套上的粉末、睑板腺分泌物、术后残留的角膜组织碎片介导的毒性反应、激光曝光时间过长及激光类型等因素有关,而与前房反应、结膜充血或结膜囊冲洗操作相关性较低^[5]。Koh 等^[14]报告的病例中,姐妹术后均发生 CTK,推测 CTK 可能存在潜在的遗传易感性。由于发病机制仍未明确,目前仍缺乏有效的预防 CTK 措施。

CTK 易继发于 DLK,也易与 IV 期 DLK 混淆,曾与 DLK 归为同一种疾病^[4]。DLK 发病时间可分为早期(术后数天内)和晚期(术后数月甚至数年)^[6,15-18]。DLK 患者视力下降,角膜表现为从周边向中心扩散的弥漫性炎症,一般只局限于角膜瓣和基质床之间,严重时累及角膜中央区,导致基质坏死、瘢痕形成及基质条纹状皱褶(通常发生于 IV 期 DLK)^[6,9,19-20],与 CTK 的中央角膜的变化在外观上难以区分;DLK 严重者可出现结膜反应,提示角膜组织存在免疫介导的炎性损伤^[6,21-23]。在影像学特征方面,DLK 的 AS-OCT 典型表现是角膜瓣与基质床界面出

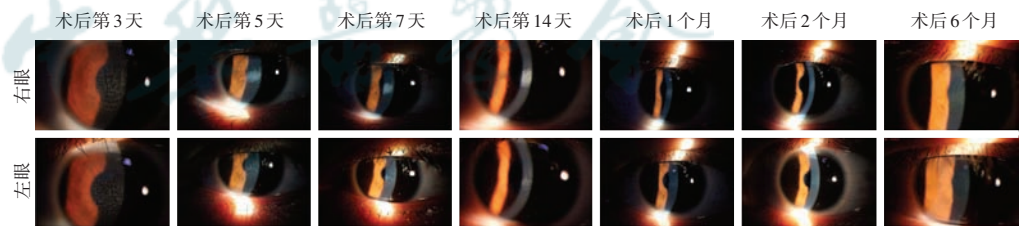


图 1 术后不同时间点眼前节裂隙灯显微镜检查图像 术后第 3、5 天,双眼角膜中央弥漫性白色混浊逐渐加重,条纹状皱褶程度增加;术后第 7 天、14 天、1 个月,应用氟米龙减量治疗后角膜中央混浊区逐渐缩小,白色混浊程度减轻,中央基质条纹状皱褶程度减弱;术后第 2 个月、6 个月停药后角膜中央混浊区持续减轻,基质条纹状皱褶逐渐消失

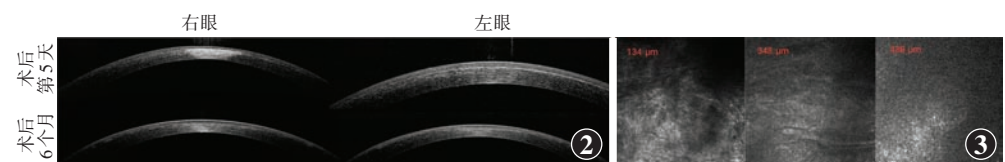


图 2 术后不同时间点眼前节光学相干断层扫描图 术后第 5 天,可见角膜层间白色高反射信号,浸润深达深角膜基质层;术后第 6 个月,白色高反射信号较前减轻 图 3 术后第 5 天右眼角膜不同层面共聚焦显微镜图 角膜不同层面(134 μm、348 μm、438 μm)未发现炎症细胞、真菌、阿米巴病原体的浸润,角膜基质细胞减少

现高反射性混浊^[24];共聚焦显微镜下表现为活化角膜基质细胞和炎性细胞浸润^[24]。本例患者在术后第 3 天出现双眼角膜中央散在白色混浊,角膜中央可见基质层条纹状皱褶,角膜表现与 IV 期 DLK 高度相似,故初步诊断为 KLEx 术后并发的 DLK。但术后第 5 天验光发现该患者双眼呈远视状态,裂隙灯显微镜下无结膜充血、前房反应等炎症反应,同时角膜中央区域白色混浊密度增加,术后 6 个月时 CCT 较术后第 5 天增厚,与 Xiao 等^[10]的发现相一致;本病例中共聚焦显微镜检查未见炎性细胞浸润,与 Hau 等^[11]报道的 FS-LASIK 术后 CTk 的表现相一致。因此结合以下核心鉴别要点:(1)本例角膜中央混浊为初表现,不同于 DLK 角膜混浊从周边向中央进展的趋势;(2)AS-OCT 中白色高反射信号从层间浸润至深角膜基质,而非局限于角膜瓣与基质床之间;(3)共聚焦显微镜检查未见炎性细胞浸润;(4)术后验光为远视状态,而 DLK 中较少出现远视;最终确诊为 KLEx 术后并发的双眼 CTk。

本病例为首次报道 KLEx 术后双眼 CTk,经系统治疗后视力及角膜恢复正常。目前 CTk 的治疗仍存在争议,尚无统一标准。虽然部分研究不建议使用糖皮质激素治疗,因其长时间应用会抑制角膜基质细胞和成纤维细胞增殖^[4,13,24]。但已有临床研究证实糖皮质激素在特定情况下的有效性。Linghu 等^[12]采用糖皮质激素联合自抗体血清有效治疗了 KLEx 术后单眼 CTk;Gülmez 等^[13]通过短期糖皮质激素减量方案有效治疗了 KLEx 术后 CTk。在本例患者最初诊断为 DLK,增加糖皮质激素用量后并未见好转,确诊 CTk 后,改用 0.1% 氟米龙滴眼液,并根据患者的临床表现逐渐减量。该治疗策略是考虑到 CTk 易与 DLK 混淆,以及其他角膜层间炎症疾病的干扰,通过低浓度递减式给药减少糖皮质激素对角膜基质细胞和成纤维细胞的增生抑制,有助于患者视力和角膜修复。因此,CTk 的治疗需结合患者具体病情个体化制定,治疗期间加强定期随访,动态调整用药方案,是保障治疗安全性与有效性的关键。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- Shah R. History and results; indications and contraindications of SMILE compared with LASIK [J]. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*, 2019, 8(5): 371-376. DOI: 10.1097/01.APO.0000580132.98159. fa.
- Sekundo W, Kunert KS, Blum M. Small incision corneal refractive surgery using the small incision lenticule extraction (SMILE) procedure for the correction of myopia and myopic astigmatism: results of a 6 month prospective study [J]. *Br J Ophthalmol*, 2011, 95(3): 335-339. DOI: 10.1136/bjo.2009.174284.
- Robles García A, Fernández Barrientos Y, Ramos Navarro JL, et al. Central toxic keratopathy after refractive surgery: diagnosis, treatment and challenges in the routine clinical practice [J]. *Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed)*, 2025, 100(5): 278-282. DOI: 10.1016/j.oftale.2025.03.015.
- Moshirfar M, Hazin R, Khalifa YM. Central toxic keratopathy [J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2010, 21(4): 274-279. DOI: 10.1097/ICU.0b013e32833a8cb2.
- Lyle WA, Jin GJ. Central lamellar keratitis [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2001, 27(4): 487-490. DOI: 10.1016/s0886-3350(01)00818-5.
- Sonmez B, Maloney RK. Central toxic keratopathy: description of a syndrome in laser refractive surgery [J]. *Am J Ophthalmol*, 2007, 143(3): 420-427. DOI: 10.1016/j.ajo.2006.11.019.
- Smith RJ, Maloney RK. Diffuse lamellar keratitis. A new syndrome in lamellar refractive surgery [J]. *Ophthalmology*, 1998, 105(9): 1721-1726. DOI: 10.1016/S0161-6420(98)99044-3.
- Fraenkel GE, Cohen PR, Sutton GL, et al. Central focal interface opacity after laser in situ keratomileusis [J]. *J Refract Surg*, 1998, 14(5): 571-576. DOI: 10.3928/1081-597X-19980901-17.
- Linebarger EJ, Hardten DR, Lindstrom RL. Diffuse lamellar keratitis: diagnosis and management [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2000, 26(7): 1072-1077. DOI: 10.1016/s0886-3350(00)00468-5.
- Xiao X, Li X, Zheng L. A case report of late-onset central toxic keratopathy following femtosecond laser-assisted in situ keratomileusis [J]. *BMC Ophthalmol*, 2025, 25(1): 192. DOI: 10.1186/s12886-025-04016-9.
- Hau SC, Allan BD. *In vivo* confocal microscopy findings in central toxic keratopathy [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2012, 38(4): 710-712. DOI: 10.1016/j.jcrs.2012.01.010.
- Linghu S, Liu T, Luo H, et al. Central toxic keratopathy after small incision lenticule extraction surgery: a case report [J]. *Eur J Ophthalmol*, 2023, 33(6): NP122-NP127. DOI: 10.1177/11206721221146217.
- Gülmez M, Fatihoglu ÖU. Central toxic keratopathy after small incision lenticule extraction [J]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2023, 240(6): 810-814. DOI: 10.1055/a-1922-4619.
- Koh K, Jun I, Kim TI, et al. Central toxic keratopathy after small incision lenticule extraction [J]. *Korean J Ophthalmol*, 2020, 34(3): 254-255. DOI: 10.3341/kjo.2019.0122.
- Grassmeyer JJ, Goertz JG, Baartman BJ. Diffuse lamellar keratitis in a patient undergoing collagen corneal cross-linking 18 years after laser in situ keratomileusis surgery [J]. *Cornea*, 2021, 40(7): 917-920. DOI: 10.1097/ICO.0000000000002653.
- Sikder S, Khalifa YM, Neuffer MC, et al. Tomographic corneal profile analysis of central toxic keratopathy after LASIK [J]. *Cornea*, 2012, 31(1): 48-51. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31821de341.
- Hazin R, Daoud YJ, Khalifa YM. What is central toxic keratopathy syndrome if it is not diffuse lamellar keratitis grade IV? [J]. *Middle East Afr J Ophthalmol*, 2010, 17(1): 60-62. DOI: 10.4103/0974-9233.61218.
- Amano R, Ohno K, Shimizu K, et al. Late-onset diffuse lamellar keratitis [J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2003, 47(5): 463-468. DOI: 10.1016/s0021-5155(03)00102-3.
- Moshirfar M, Santos JM, Wang Q, et al. A literature review of the incidence, management, and prognosis of corneal epithelial-related complications after laser-assisted in situ keratomileusis (LASIK), photorefractive keratectomy (PRK), and small incision lenticule extraction (SMILE) [J/OL]. *Cureus*, 2023, 15(8): e43926 [2026-01-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37614825/>. DOI: 10.7759/cureus.43926.
- Moshirfar M, Kurz C, Ghajarnia M. Contact lens-induced keratitis resembling central toxic keratopathy syndrome [J]. *Cornea*, 2009, 28(9): 1077-1080. DOI: 10.1097/ICO.0b013e318197ec3a.
- Moshirfar M, Madsen M, Wolsey D. Re: central toxic keratopathy: description of a syndrome in laser refractive surgery [J]. *Am J Ophthalmol*, 2007, 144(2): 332; author reply 333-334. DOI: 10.1016/j.ajo.2007.04.026.
- Hu SS, Ding H, Meng XY, et al. Treatment of superficial corneal opacities with corneal stromal lenticule obtained through SMILE surgery [J]. *Int J Ophthalmol*, 2024, 17(12): 2221-2228. DOI: 10.18240/ijo.2024.12.09.
- Marí Cotino JF, Suriano MM, De La Cruz Aguiló RI, et al. Central toxic keratopathy: a clinical case series [J]. *Br J Ophthalmol*, 2013, 97(6): 701-703. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2012-302732.
- Wilson SE, de Oliveira RC. Pathophysiology and treatment of diffuse lamellar keratitis [J]. *J Refract Surg*, 2020, 36(2): 124-130. DOI: 10.3928/1081597X-20200114-01.

(收稿日期:2026-01-08 修回日期:2026-04-27)

(本文编辑:张宇)

