

角膜胶原交联术在较薄型圆锥角膜治疗中的研究进展

周玉红, 邓应平

四川大学华西医院 眼科, 四川 成都 610041

摘要:角膜胶原交联术通过增加角膜硬度及生物力学稳定性可有效阻止或延缓圆锥角膜病情的进展。为避免术中紫外线能量对角膜内皮细胞及眼内组织造成不可逆的损伤,标准角膜胶原交联方案要求最薄点角膜基质厚度 $\geq 400\ \mu\text{m}$,这将较薄型圆锥角膜排除在外。为打破角膜厚度这一限制因素,诸多学者对标准角膜胶原交联方案不断改进,论文回顾总结了针对较薄型圆锥角膜的改良角膜胶原交联方案。

关键词:圆锥角膜;角膜胶原交联;较薄型圆锥角膜;核黄素;治疗

中图分类号:R772.23 **文献标志码:**A **文章编号:**1673-3770(2024)01-0115-07

引用格式:周玉红, 邓应平. 角膜胶原交联术在较薄型圆锥角膜治疗中的研究进展[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2024, 38(1): 115-121. ZHOU Yuhong, DENG Yingping. Progress of corneal collagen cross-linking for the treatment of thin keratoconic corneas [J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2024, 38(1):115-121.

Progress of corneal collagen cross-linking for the treatment of thin keratoconic corneas

ZHOU Yuhong, DENG Yingping

Department of Ophthalmology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China

Abstract: Corneal collagen cross-linking can effectively prevent or delay the progression of keratoconus by increasing corneal stiffness and biomechanical stability. To avoid irreversible damage to corneal endothelial cells and intraocular tissues caused by ultraviolet radiation, the standard protocol requires that the thinnest cornea stroma must have a minimal thickness of $400\ \mu\text{m}$, which excludes the thin keratoconic corneas. In order to break this limitation, plentiful scholars have being ameliorated the standard protocol. So, this article reviews and summarizes the modified corneal collagen cross-linking protocols for thin keratoconic corneas.

Key words: Keratoconus; Corneal collagen cross-linking; Thin cornea; Riboflavin; Treatment

圆锥角膜是一种多因素导致的非炎性扩张性角膜病,表现为进行性近视、不规则散光、角膜厚度进行性变薄、中央或颞下方角膜锥形凸起等,病情进展导致视力进行性下降。其发病率约为 0.05%,目前病因仍不清楚,通常在青少年时期发病,病情进展贯穿整个青春期,单眼首发,最终双眼受累^[1]。常用的治疗方法除佩戴框架眼镜和硬性透气性角膜接触镜(rigid gas permeable contact lens, RGP)外,还包括角膜基质环植入术(intracorneal ring segments, ICRS)、角膜移植术等^[2],但都局限于矫正不规则散光及近视,无法从根本上阻止病情进展。Wollensak 等^[3]于 2003 年首次报道用于人眼的角膜胶原交联术(corneal collagen cross-linking, CXL),其通过诱导角膜胶原分子间及其与细胞外基质间形成新的化学交联增加角膜硬度、改善甚至逆转角膜生物力学,

是目前唯一能阻止或延缓圆锥角膜病情进展的方法^[4]。为保护角膜内皮细胞及眼内组织、避免角膜瘢痕形成,标准 CXL 方案(即 Dresden 方案)要求去除上皮后最薄点角膜厚度 $\geq 400\ \mu\text{m}$ ^[3-5]。圆锥角膜的发生及病情进展具有隐匿性,早期诊断较为困难,部分患者确诊时角膜厚度无法达到要求。对此,研究者们不断探索适合较薄型圆锥角膜(即去除角膜上皮后最薄点角膜厚度 $< 400\ \mu\text{m}$)安全、有效的胶原交联方案,低渗性核黄素、接触镜辅助、跨上皮、降能量、局部上皮清创等新型角膜胶原交联方案应运而生。

1 低渗性核黄素 CXL

利用低渗性溶液可使角膜去除上皮后厚度倍增这一原理^[6],Hafezi 等^[7]于 2009 年首次提出低渗性

核黄素 CXL,用 0.1%低渗性核黄素液浸泡 20 例较薄型圆锥角膜患者术眼角膜(去除上皮后厚度为 320~400 μm),当最薄点角膜厚度达 400 μm 时开始常规紫外线照射,术后半年所有患者病情稳定且无并发症发生。张春晓等^[8]对 18 例角膜厚度 $<400 \mu\text{m}$ 的圆锥角膜患者采用相同手术流程,亦取得了满意的结果。Koç 等^[9]研究显示,43 例较薄型圆锥角膜患者接受低渗性核黄素快速 CXL 后半年矫正视力提升、Kmax 降低、前表面高度降低、球差及高阶像差下降,各项指标改善,差异均有统计学意义,且所有受试者术后均未发生并发症。这与 Ozgurhan 等^[10]报道结果类似。Celik 等^[11]将 53 例最薄点角膜厚度 375~470 μm 的圆锥角膜患者分为 2 组,23 例($<400 \mu\text{m}$)接受低渗性核黄素 CXL,30 例($\geq 400 \mu\text{m}$)接受标准 CXL,术后 3 年所有患者视力、屈光度、角膜形态、像差均有改善且组间差异无统计学意义,表明较薄型圆锥角膜行低渗性核黄素 CXL 的安全性及有效性与普通圆锥角膜行标准 CXL 相当。这与既往对比等渗性核黄素液和低渗性核黄素液交联效果的研究结果相符^[12-13],动物研究亦显示低渗性核黄素 CXL 可产生类似标准 CXL 的生物力学效应^[14]。

位于眼表的核黄素膜在交联过程中发挥重要的紫外线调节器作用,低渗性核黄素膜较等渗性核黄素膜破裂时间短,加之术中角膜厚度多变、不均一旦不可控,增大了内皮及眼内组织紫外线损伤可能^[9,15]。有研究对基质层厚度仅为 268 μm 的患者实施 CXL,患眼角膜去除上皮层后在低渗性核黄素液作用下增厚至 406 μm ,随后进行常规紫外线照射,术后半年未观察到内皮损伤但病情仍有进展,因此建议术前角膜基质厚度不低于 330 μm 以保证手术的有效性^[16]。但目前对于能够适用低渗性 CXL 方案治疗的最低角膜厚度仍尚无共识^[11]。Gu 等^[17]用低渗性核黄素液为 6 例术前平均角膜厚度 408.5 μm 较薄型圆锥角膜患者实施了 CXL,术后 3 个月病情稳定,但角膜内皮细胞数较术前略有下降。另一项对 31 只较薄型圆锥角膜实施低渗性核黄素快速 CXL 的研究同样指出低渗性核黄素交联方案对内皮细胞造成不可逆的损害作用^[18]。综上,多数研究可证实低渗核黄素 CXL 治疗较薄型圆锥角膜较为安全、有效。虽均为低渗性核黄素 CXL,但手术流程中低渗性核黄素液使用时期及持续时间不一,从而对紫外线 A (ultraviolet-A, UV-A) 的吸收及屏障效应不一致,这或许可以解释部分研究中该方案有效性欠佳、出现并发症。低渗性核黄素液增厚

角膜的同时由于胶原纤维分子间蛋白聚糖的亲水性导致胶原纤维分子间距离增加,其交联过程所发生的化学反应与非水化角膜是否相同,最后能否产生新的化学交联未知^[7]。因此,术前需筛选适宜的角膜厚度以保证有效性,术中严密监测角膜厚度以保证安全性,还应进一步探索水化角膜胶原交联与非水化角膜胶原交联对于角膜生物力学的影响及远期效果是否一致。

2 跨上皮 CXL

标准 CXL 需去上皮,术后早期刺激症状明显,存在角膜感染、角膜瘢痕、上皮延迟愈合等风险,同时降低了角膜自身的厚度。近年来,各种跨上皮 CXL 不断涌现,有利于减轻术后不适感、避免去上皮相关并发症的发生,对角膜厚度的要求及术后影响小^[19]。一项研究将 20 例双侧进展性圆锥角膜患者病情较重眼作为实验组、对侧眼作为观察组,实验组接受跨上皮 CXL,观察组仅观察随访,术后 18 个月实验组病情未再进展且无术后并发症,但观察组病情持续进展,证明了跨上皮 CXL 能安全、有效地阻止圆锥角膜病情进展,较薄型圆锥角膜亦能从中获益^[20]。据 Spadea 等^[21]报道,16 例角膜厚度为 331~389 μm 的圆锥角膜患者行跨上皮 CXL 后仅 1 d 上皮即恢复良好,1 年后视力提升、K 值降低,无并发症发生。Akbar 等^[22]、林志荣等^[23]同样认为跨上皮 CXL 是一种良好的角膜交联方案,于较薄型圆锥角膜而言安全有效。保留上皮瓣的 CXL 治疗较薄型圆锥角膜术后 1 年角膜地形图参数改善,角膜内皮细胞无损伤,该方案在兼顾了安全性的基础上同时保证了有效性^[24]。

一项对比跨上皮 CXL 与去上皮 CXL 治疗圆锥角膜安全性与有效性的综述及 Meta 分析明确指出虽然跨上皮 CXL 安全性更高,但有效性仍低于去上皮 CXL^[25],尚不能认为跨上皮 CXL 优于标准 CXL^[26]。上皮层通过阻挡部分 UV-A 减轻对内皮的损伤,提升手术的安全性,但同时上皮细胞间大量的紧密连接对核黄素(riboflavin, RF)、 O_2 、UV-A 均有屏障作用,最终导致有效交联的深度不够而影响手术的有效性。为保证保留上皮的同时有充足的核黄素进入基质,学者们提出了基质囊袋法、渗透增强法、离子导入法等跨上皮交联方案^[27-30],但随访结果多不满意。除了对核黄素的需求,II 型交联反应对基质局部 O_2 浓度及含量有一定要求,因此上述研究虽保证基质有充分的核黄素但效果仍不佳。患

者在交联过程中佩戴输送医用氧气的护目镜,氧流量为 2.5 L/min,1 年后所有患者均取得良好的疗效^[31],但该研究未设置对照组,因此有效性提升的效能不明确。跨上皮 CXL 种类繁多,虽部分研究指出术后交联线过浅,但少有跨上皮 CXL 相关不良反应的报道,此外,大多跨上皮 CXL 相关报道的研究对象为早期圆锥角膜,目前并未明确可采用该方案的最低角膜厚度。综上,跨上皮 CXL 是安全但有效性欠佳的交联方案,治疗较薄型圆锥角膜仍需探索。

3 接触镜辅助 CXL

接触镜辅助 CXL (contact lens assisted corneal collagen-crosslinking, CACXL) 是 Jacob 等^[32]于 2012 年首次提出的针对较薄型圆锥角膜的交联方案,即在去除患者角膜上皮后放置经核黄素浸泡过的软性角膜接触镜,以使照射过程中最小“矫正角膜厚度”(去上皮后剩余角膜厚度+接触镜厚度+两者间的核黄素厚度) > 400 μm ,后开始 UV-A 照射,14 只较薄型圆锥角膜术中平均增厚 107.9 μm ,随访半年患者病情稳定且均未发生并发症。术后 9 个月 40 只患眼视力提升、内皮细胞数无明显减少、Kmax 平稳、平均交联深度 204.8 μm ,Nour 等^[33]认为 CACXL 能安全、有效的阻止较薄型圆锥角膜病情恶化。近期一项长达 2 年的随访研究表明较薄型圆锥角膜行 CACXL 与非薄型圆锥角膜行标准 CXL 的效果相当^[34],这与 Matlov 等^[35]得出的结论一致。Zhang 等^[36]认为尽管 CACXL 硬化角膜的能力约为标准 CXL 方案的 70%,但交联深度并无差异,术后减弱但持续存在可长达 2 年的交联反应可进一步提升对角膜的硬化效果。CACXL 方案的安全性及术后的视力改善情况与标准 CXL 相当,选择透氧、含水量高、抗紫外线等作用的接触镜是关键^[37]。接触镜的物理增厚作用可削弱到达内皮及眼内的紫外线,以避免内皮受损和角膜瘢痕的形成,但其本身对 UV-A、RF 及 O_2 的隔离作用对交联有效性的影响不容忽视,这或许可以解释 CACXL 术后交联深度较传统偏浅。综上,CACXL 方案的安全性良好,目前还需更多的样本量及长期随访结果来支持该方案的有效性。

4 角膜基质透镜辅助 CXL

随着飞秒激光小切口角膜基质透镜取出术 (small incision lenticule extraction, SMILE) 在临床的广泛开展,透镜不再限于矫正远视和老视,修补角

膜溃疡穿孔,重建角膜表面。2015 年, Sachdev 等^[38]将 80 μm 左右厚度的新鲜透镜平铺于去除上皮后最薄点厚度为 380 μm 、370 μm 、374 μm 的圆锥角膜基质表面使角膜“增厚”至 400 μm 以上,随后行标准 CXL,术毕将透镜从基质层剥离,术后随访半年,3 例患者病情未再进展。2020 年, Cagini 等^[39]用同样的方式对 10 只较薄型圆锥角膜行角膜交联术,术后 1 年的随访亦证实了透镜辅助 CXL 的有效性 & 安全性。不同于上述将透镜置于角膜基质表面,有研究报道将透镜植入 LASIK 术后继发角膜扩张患眼的角膜瓣与基质层之间(术前角膜厚度 < 400 μm ,植入透镜中心厚度为 20 μm),交联术后 10 个月术眼前后表面高度分别降低了 6.2 D 和 5.9 D,矫正远视力升至 0.5,未发现并发症^[40]。近期一项针对 3 例 SMILE 术后继发圆锥角膜患者行透镜移植联合快速交联研究中,将 0.23% 核黄素注入基质囊袋 60 s 后植入直径 3 mm 环形透镜于圆锥顶点对应处囊袋,再行快速 CXL,术后半年患者病情未再进展且矫正视力及高阶像差得以改善^[41]。透镜植入除物理增厚作用外,其本身包含的细胞外基质调节因子(LOX、COLIA1、TGF- β 等)对于维持角膜正常形态与生物力学具有重要作用,尤其是催化胶原蛋白和弹性蛋白间共价键形成的赖氨酰氧化酶 (lysyl oxidase, LOX) ^[41]。未来需进一步探究 LOX 是否属于圆锥角膜的标记物及靶向治疗的靶点,或为较薄型圆锥角膜潜在的治疗方式。对于继发于 SMILE、LASIK 术后较薄型圆锥角膜而言,移植适当厚度透镜再交联亦或是安全有效的治疗方式,但相关报道甚少。目前有关角膜基质透镜辅助 CXL 相关报道的结果由于样本量小,尚不能正确评估其安全性及有效性。基质透镜的利用是目前的研究热点,其前景不可估量。

5 上皮岛 CXL

上皮岛 CXL 由 Kymionis 等^[42]提出,即术中在测厚仪引导下保留基质层厚度低于 400 μm 区域上皮,去除其余部分上皮,形成以锥顶为中心的“上皮岛”,再行常规 CXL。该研究中 2 例扩张性角膜疾病患者去上皮后最薄点厚度分别为 380 μm 、375 μm ,术后 9 个月角膜形态未再变化,术中及术后均未发现并发症。据 Kaya 等^[43]报道,保留上皮区域术后 1 个月在共聚焦显微镜下角膜反应轻微、前节光学相干断层成像无明显交联线,与去上皮区域深达 320 μm 处角膜细胞凋亡及强烈的蜂窝状基

质水肿形成对比。另一项研究则显示术后保留上皮区域交联深度约 150 μm , 去上皮区域交联深度约 250 μm , 术后 1 年视力改善、K 值降低、角膜厚度稳定^[44]。19 只最薄点厚度在 330~400 μm 范围内的圆锥角膜在去除部分上皮后使用低渗性核黄素液浸泡角膜至最薄点 >370 μm , 随后以标准 CXL 方案进行 UV-A 照射, 1 年后裸眼视力提升, Kf 和 Ks 值降低, 角膜内皮细胞数从术前 2 550 cells/mm² 降至 2 030 cells/mm², 不伴角膜透明性、内皮细胞形态及大小等改变^[45]。这与近期一项研究结果相似, 虽然 30 只圆锥角膜眼术后 1 年内皮细胞数明显降低, 但病情未再进展^[46]。动物实验中, 组织病理学研究显示小范围 < 400 μm 区域角膜内皮在交联过程中受损后邻近健康内皮细胞会迁移至此, 因此最终仍能维持角膜透明性^[47]。综上, 上皮岛 CXL 存在损伤薄角膜区域内皮细胞可能, 但内皮细胞的迁移作用使得角膜内皮功能得以代偿, 并不会造成大疱性角膜病变等严重后果。该方案保留锥顶周围上皮以保证较薄角膜交联的安全性, 虽既往报道已明确指出保留上皮对 RF、O₂ 及 UV-A 的阻挡作用影响交联反应的深度, 但病情未再进展甚至某些指标逆转证实了该方案的有效性。研究显示交联深度 >250 μm 方能有效阻止病情进展^[16], 但交联范围尚无明确要求, 各要素经去上皮区域扩散至保留上皮区域作用的大小, 交联范围如何影响最终效果, 部分角膜交联是否有望控制病情进展, 术后不同区域角膜内皮长期变化情况还需进一步研究。

6 降能量 CXL

2017 年, Kling 等^[48] 基于 Fick 定律及 Lambert-Beer 定律提出了一种预测交联程度的算法, 该算法综合考虑 RF 浓度、UV-A 能量、O₂ 的利用率等影响交联反应的动力学等因素, 指出化学交联键形成的速度主要取决于反应动力学和氧气可用率, 提高环境中的 O₂ 含量、延长照射时间能有效提升交联效果。Sub-400 方案旨在对不同厚度角膜实施个性化 CXL, 去上皮后角膜厚度在 214~398 μm 的 39 只较薄型进展性圆锥角膜眼依据厚度接受不同时长 UV-A 照射, 但能量密度均为 3 mW/cm²^[49]。该方案去上皮后使用 0.1% 低渗性核黄素液浸泡角膜 20 min, 期间每 5 min 测量角膜厚度以监测实际变化情况, 以最后一次测量值作为参考设定个性化 UV-A 照射时间, 术后 1 年 90% 患眼角膜形态学保持稳定且无任何并发症^[49]。不同于以往各种增厚角膜的

交联方式, 以上方案实质是降能量交联, 理论上在内皮受损阈值范围内对较薄型圆锥角膜适用, CXL 不再受限于角膜厚度, 但有效交联所需的最低 UVA 能量还需进一步探究, 在保证安全性的前提下如何设定照射时间与能量密度才能保证有效性, 这对于合理治疗较薄型圆锥角膜有重大意义。

7 小结及展望

圆锥角膜传统治疗方法的疗效并不理想, 多数患者仍会进展为晚期, 而此时框架眼镜矫正效果有限、无法耐受接触镜及视觉质量不佳使得角膜移植术成为最终治疗方法, 但角膜供体来源十分有限, 人工角膜目前尚未大量用于临床, 因此 CXL 的出现具有重大意义。目前临床上早期或亚临床圆锥角膜的诊断仍较为困难, 机器学习在早期圆锥角膜筛查及预测疾病发展中的作用值得关注, 以期在疾病早期实施干预, 防止病情向晚期进展^[50]。

晚期较薄型圆锥角膜行标准 CXL 后内皮细胞数会显著降低^[51], 改良 CXL 为晚期较薄型圆锥角膜的治疗带来曙光。纵观交联反应过程 RF、O₂、UV-A 发生光化学反应进而诱导角膜胶原分子间及其与细胞外基质蛋白间形成新的化学交联, RF、O₂、UV-A 作为调控元素理论上可调节交联反应的强弱以适应较薄型圆锥角膜手术要求, 同时需考虑可行性、安全性及有效性。自 2009 年以来, 为打破标准角膜胶原交联方案中最薄点角膜基质厚度 $\geq 400 \mu\text{m}$ 这一界限, 多种改良 CXL 方案应运而生, 目前缺乏评估圆锥角膜病情进展与否的金标准, 且尚未形成薄角膜标准胶原交联方案。以上方案大多在术后无并发症发生的情况下阻止角膜进一步扩张, 总体有效性及安全性良好, 但远期安全性及有效性相关报道较少。新型核黄素复合纳米材料、可见光下钆诱导的角膜胶原交联、Bowman 层移植、基质再生疗法等最新研究或许可为较薄型圆锥角膜的治疗开辟新的思路^[52-55]。改良 CXL 与 RGP、巩膜镜、ICRS、地形图引导的屈光性角膜切削术、眼内植入人工晶状体等视觉康复方法相结合, 可以更有效改善患者的视力。

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] 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

- [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, Spoerl E. Corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet A. I. principles[J]. *Ocul Surf*, 2013, 11(2): 65-74. doi:10.1016/j.jtos.2013.01.002
- [5] 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.0b013e3180334f78
- [6] Maurice DM, Giardini AA. Swelling of the cornea in vivo after the destruction of its limiting layers[J]. *Br J Ophthalmol*, 1951, 35(12): 791-797. doi:10.1136/bjo.35.12.791
- [7] 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
- [8] 张春晓, 李志伟, 徐文文, 等. 核黄素/UVA 诱导的角膜交联术治疗晚期圆锥角膜的安全性和有效性[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2015, 29(2): 86-88. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2014.338
ZHANG Chunxiao, LI Zhiwei, XU Wenwen, et al. Efficacy and safety evaluation of UVA/riboflavin crosslinking for late and thin cornea keratoconus[J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2015, 29(2): 86-88. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2014.338
- [9] Koç M, Uzel MM, Koban Y, et al. Accelerated corneal cross-linking with a hypoosmolar riboflavin solution in keratoconic thin corneas: short-term results[J]. *Cornea*, 2016, 35(3): 350-354. doi:10.1097/ICO.0000000000000701
- [10] Ozgurhan EB, Akcay BI, Kurt T, et al. Accelerated corneal collagen cross-linking in thin keratoconic corneas [J]. *J Refract Surg*, 2015, 31(6): 386-390. doi:10.3928/1081597X-20150521-11
- [11] Celik Buyuktepe T, Ucakhan OO. Long-term visual, refractive, tomographic and aberrometric outcomes of corneal collagen crosslinking (CXL) with or without hypoosmolar riboflavin solution in the treatment of progressive keratoconus patients with thin corneas[J]. *Albrecht Von Graefes Arch Fur Klinische Und Exp Ophthalmol*, 2022, 260(4): 1225-1235. doi:10.1007/s00417-021-05314-w
- [12] Soeters N, Tahzib NG. Standard and hypoosmolar corneal cross-linking in various pachymetry groups[J]. *Optom Vis Sci*, 2015, 92(3): 329-336. doi:10.1097/OPX.0000000000000486
- [13] Rosenblat E, Hersh PS. Intraoperative corneal thickness change and clinical outcomes after corneal collagen crosslinking: standard crosslinking versus hypotonic riboflavin[J]. *J Cataract Refract Surg*, 2016, 42(4): 596-605. doi:10.1016/j.jcrs.2016.01.040
- [14] Wollensak G, Spörl E. Biomechanical efficacy of corneal cross-linking using hypoosmolar riboflavin solution[J]. *Eur J Ophthalmol*, 2019, 29(5): 474-481. doi:10.1177/1120672118801130
- [15] Wollensak G, Aurich H, Wirbelauer C, et al. Significance of the riboflavin film in corneal collagen crosslinking[J]. *J Cataract Refract Surg*, 2010, 36(1): 114-120. doi:10.1016/j.jcrs.2009.07.044
- [16] Hafezi F. Limitation of collagen cross-linking with hypoosmolar riboflavin solution: failure in an extremely thin cornea[J]. *Cornea*, 2011, 30(8): 917-919. doi:10.1097/ICO.0b013e31820143d1
- [17] Gu SF, Fan ZS, Wang LH, et al. A short-term study of corneal collagen cross-linking with hypo-osmolar riboflavin solution in keratoconic corneas [J]. *Int J Ophthalmol*, 2015, 8(1): 94-97. doi:10.3980/j.issn.2222-3959.2015.01.17
- [18] Yurttaser Ocak S, Mangan MS. Endothelial cell loss after accelerated corneal crosslinking using pachymetry-guided hypo-osmolar riboflavin dosing in thin keratoconic corneas[J]. *J Cataract Refract Surg*, 2021, 47(12): 1530-1534. doi:10.1097/j.jcrs.0000000000000686
- [19] Zhang XY, Zhao J, Li MY, et al. Conventional and transepithelial corneal cross-linking for patients with keratoconus[J]. *PLoS One*, 2018, 13(4): e0195105. doi:10.1371/journal.pone.0195105
- [20] Filippello M, Stagni E, O'Brart D. Transepithelial corneal collagen crosslinking: bilateral study [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2012, 38(2): 283-291. doi:10.1016/j.jcrs.2011.08.030
- [21] Spadea L, Mencucci R. Transepithelial corneal collagen cross-linking in ultrathin keratoconic corneas [J]. *Clin Ophthalmol*, 2012, 6: 1785-1792. doi:10.2147/OPHTH.S37335
- [22] Akbar B, Intisar-Ul-Haq R, Ishaq M, et al. Transepithelial corneal crosslinking in treatment of progressive keratoconus: 12 months' clinical results[J]. *Pak J Med Sci*, 2017, 33(3): 570-575. doi:10.12669/pjms.333.11907
- [23] 林志荣, 吴护平, 罗顺荣, 等. 跨上皮快速角膜胶原交联术治疗较薄型圆锥角膜的早期疗效观察 [J]. *中华眼科杂志*, 2017, 53(9): 694-700. doi:10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2017.09.011
LIN Zhirong, WU Huping, LUO Shunrong, et al. Accelerated

- erated transepithelial corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus with a thin cornea; one-year results [J]. *Chinese Journal of Ophthalmology*, 2017, 53 (9): 694-700. doi: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2017.09.011
- [24] 孙吉君, 黄晓静, 史伟云, 等. 保留角膜上皮瓣的角膜胶原交联术治疗较薄型圆锥角膜的临床研究 [J]. *中华眼科杂志*, 2018, 54 (6): 421-425. doi: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2018.06.006
- SUN Jijun, HUANG Xiaojing, SHI Weiyun, et al. The clinical study of corneal cross-linking with preserved corneal epithelial flap in thin keratoconic corneas [J]. *Chinese Journal of Ophthalmology*, 2018, 54 (6): 421-425. doi: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2018.06.006
- [25] Nath S, Shen C, Koziarz A, et al. Transepithelial versus epithelium-off corneal collagen cross-linking for corneal ectasia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ophthalmology*, 2021, 128 (8): 1150-1160. doi: 10.1016/j.optha.2020.12.023
- [26] Ng SM, Ren M, Lindsley KB, et al. Transepithelial versus epithelium-off corneal crosslinking for progressive keratoconus [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 3 (3): CD013512. doi: 10.1002/14651858.CD013512.pub2
- [27] Wollensak G, Hammer CM, Spörl E, et al. Biomechanical efficacy of collagen crosslinking in porcine cornea using a femtosecond laser pocket [J]. *Cornea*, 2014, 33 (3): 300-305. doi: 10.1097/ICO.000000000000059
- [28] Bilgihan K, Uysal BS, Özmen MC, et al. Transepithelial diluted alcohol and iontophoresis-assisted corneal crosslinking for progressive keratoconus in adults: 4-year clinical results [J]. *Cornea*, 2022, 41 (4): 462-469. doi: 10.1097/ICO.0000000000002821
- [29] Bikbova G, Bikbov M. Standard corneal collagen crosslinking versus transepithelial iontophoresis-assisted corneal crosslinking, 24 months follow-up: randomized control trial [J]. *Acta Ophthalmol*, 2016, 94 (7): e600-e606. doi: 10.1111/aos.13032
- [30] Vinciguerra R, Legrottaglie EF, Tredici C, et al. Transepithelial iontophoresis-assisted cross linking for progressive keratoconus: up to 7 years of follow up [J]. *J Clin Med*, 2022, 11 (3): 678. doi: 10.3390/jcm11030678
- [31] Kamiya K, Kanayama S, Takahashi M, et al. Visual and topographic improvement with epithelium-on, oxygen-supplemented, customized corneal cross-linking for progressive keratoconus [J]. *J Clin Med*, 2020, 9 (10): 3222. doi: 10.3390/jcm9103222
- [32] Jacob S, Kumar DA, Agarwal A, et al. Contact lens-assisted collagen cross-linking (CACXL): a new technique for cross-linking thin corneas [J]. *J Refract Surg*, 2014, 30 (6): 366-372. doi: 10.3928/1081597X-20140523-01
- [33] Nour MM, El-Agha MH, Sherif AM, et al. Efficacy and safety of contact lens-assisted corneal crosslinking in the treatment of keratoconus with thin corneas [J]. *Eye Contact Lens*, 2021, 47 (9): 500-504. doi: 10.1097/ICL.0000000000000799
- [34] Malhotra C, Gupta B, Jain AK, et al. Comparison of contact lens-assisted and transepithelial corneal crosslinking with standard epithelium-off crosslinking for progressive keratoconus: 24-month clinical results [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2022, 48 (2): 199-207. doi: 10.1097/j.jcrs.0000000000000732
- [35] Matlov Kormas R, Abu Tailakh M, Chorny A, et al. Accelerated CXL versus accelerated contact lens-assisted CXL for progressive keratoconus in adults [J]. *J Refract Surg*, 2021, 37 (9): 623-630. doi: 10.3928/1081597X-20210609-02
- [36] Zhang HY, Roozbahani M, Piccinini AL, et al. Depth-dependent reduction of biomechanical efficacy of contact lens-assisted corneal cross-linking analyzed by Brillouin microscopy [J]. *J Refract Surg*, 2019, 35 (11): 721-728. doi: 10.3928/1081597X-20191004-01
- [37] Srivatsa S, Jacob S, Agarwal A. Contact lens assisted corneal cross linking in thin ectatic corneas-A review [J]. *Indian J Ophthalmol*, 2020, 68 (12): 2773-2778. doi: 10.4103/ijo.IJO_2138_20
- [38] Sachdev MS, Gupta D, Sachdev G, et al. Tailored stromal expansion with a refractive lenticule for crosslinking the ultrathin cornea [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2015, 41 (5): 918-923. doi: 10.1016/j.jcrs.2015.04.007
- [39] Cagini C, Riccitelli F, Messina M, et al. Epi-off-lenticule-on corneal collagen cross-linking in thin keratoconic corneas [J]. *Int Ophthalmol*, 2020, 40 (12): 3403-3412. doi: 10.1007/s10792-020-01526-x
- [40] Li MY, Zhao F, Li M, et al. Treatment of corneal ectasia by implantation of an allogenic corneal lenticule [J]. *J Refract Surg*, 2018, 34 (5): 347-350. doi: 10.3928/1081597X-20180323-01
- [41] Ganesh S, Brar S, Bowry R. Management of small-incision lenticule extraction ectasia using tissue addition and pocket crosslinking [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2021, 47 (3): 407-412. doi: 10.1097/j.jcrs.0000000000000335
- [42] Kymionis GD, Diakonīs VF, Coskunseven E, et al. Customized pachymetric guided epithelial debridement for corneal collagen cross linking [J]. *BMC Ophthalmol*, 2009, 9: 10. doi: 10.1186/1471-2415-9-10

- [43] Kaya V, Utine CA, Yilmaz OF. Efficacy of corneal collagen cross-linking using a custom epithelial debridement technique in thin corneas: a confocal microscopy study [J]. *J Refract Surg*, 2011, 27(6): 444-450. doi:10.3928/1081597X-20101201-01
- [44] Mazzotta C, Ramovecchi V. Customized epithelial debridement for thin ectatic corneas undergoing corneal cross-linking: epithelial island cross-linking technique [J]. *Clin Ophthalmol*, 2014, 8: 1337-1343. doi:10.2147/OPHTH.S66372
- [45] Cagil N, Sarac O, Can GD, et al. Outcomes of corneal collagen crosslinking using a customized epithelial debridement technique in keratoconic eyes with thin corneas [J]. *Int Ophthalmol*, 2017, 37(1): 103-109. doi:10.1007/s10792-016-0234-3
- [46] Omar HA, El-Agha MH, Hassaballah MA, et al. Safety and efficacy of epithelial island crosslinking in keratoconus with thinnest pachymetry less than 400 μ [J]. *Middle East Afr J Ophthalmol*, 2021, 28(1): 11-17. doi:10.4103/meajo.MEAJO_186_20
- [47] Wollensak G, Spoerl E, Wilsch M, et al. Endothelial cell damage after riboflavin-ultraviolet-a treatment in the rabbit[J]. *J Cataract Refract Surg*, 2003, 29(9): 1786-1790. doi:10.1016/s0886-3350(03)00343-2
- [48] Kling S, Hafezi F. An algorithm to predict the biomechanical stiffening effect in corneal cross-linking [J]. *J Refract Surg*, 2017, 33(2): 128-136. doi:10.3928/1081597X-20161206-01
- [49] 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
- [50] 黄天泽, 陈迪, 李莹. 机器学习在眼表疾病诊断及角膜手术中的应用进展 [J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2021, 35(6): 13-19. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2021.329
- HUANG Tianze, CHEN Di, LI Ying. Advances of machine learning in the diagnosis of ocular surface diseases and guiding corneal surgical procedures [J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2021, 35(6): 13-19. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2021.329
- [51] Kymionis GD, Portaliou DM, Diakonis VF, et al. Corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet-a irradiation in patients with thin corneas [J]. *Am J Ophthalmol*, 2012, 153(1): 24-28. doi:10.1016/j.ajo.2011.05.036
- [52] Yang M, Xu WJ, Chen ZX, et al. Engineering Hibiscus-like riboflavin/ZIF-8 microsphere composites to enhance transepithelial corneal cross-linking [J]. *Adv Mater*, 2022, 34(21): e2109865. doi:10.1002/adma.202109865
- [53] Gulzar A, Yıldız E, Kaleli HN, et al. Ruthenium-induced corneal collagen crosslinking under visible light [J]. *Acta Biomater*, 2022, 147: 198-208. doi:10.1016/j.actbio.2022.05.040
- [54] Dapena I, Parker JS, Melles GRJ. Potential benefits of modified corneal tissue grafts for keratoconus: bowman layer ‘inlay’ and ‘onlay’ transplantation, and allogenic tissue ring segments [J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2020, 31(4): 276-283. doi:10.1097/ICU.0000000000000665
- [55] El Zarif M, Alió JL, Alió Del Barrio JL, et al. Corneal stromal regeneration: a review of human clinical studies in keratoconus treatment [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 650724. doi:10.3389/fmed.2021.650724

(编辑:曾婕)