

# 去上皮快速角膜胶原交联术治疗进展期圆锥角膜

张金金, 刘洋, 马丽梅, 李帅, 蔡博, 秦艺璇, 孙彩红, 梁静, 庄文娟

引用: 张金金, 刘洋, 马丽梅, 等. 去上皮快速角膜胶原交联术治疗进展期圆锥角膜. 国际眼科杂志 2023; 23(12): 2065-2069

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No.82060182); 宁夏自然科学基金项目 (No.2023AAC03450)

作者单位: (750002) 中国宁夏回族自治区银川市, 宁夏回族自治区人民医院 宁夏眼科医院

作者简介: 张金金, 博士研究生, 主治医师, 研究方向: 眼遗传学、角膜及屈光。

通讯作者: 庄文娟, 博士研究生, 主任医师, 研究方向: 眼遗传学及屈光. [zh\\_wenj@163.com](mailto:zh_wenj@163.com)

收稿日期: 2023-05-06 修回日期: 2023-11-03

## 摘要

目的: 研究去上皮快速角膜胶原交联术 (CXL) 治疗进展期圆锥角膜的疗效。

方法: 回顾性研究。收集 2020-04/2021-12 就诊于宁夏回族自治区人民医院 宁夏眼科医院行去上皮快速 CXL 的进展期圆锥角膜患者 32 例 43 眼。于术前及术后 1、3、6mo 行裂隙灯、眼压、裸眼视力、矫正视力、角膜内皮镜、眼前节分析仪 Pentacam 和可视化角膜生物力学 Corvis ST 检查, 记录手术前后角膜情况、裸眼视力 (UCVA)、最佳矫正视力 (BCVA)、角膜内皮数、角膜最大曲率 ( $K_{max}$ )、角膜厚度最薄点 (TCT)、前后表面  $K_1$ 、 $K_2$  值、矫正眼内压 (bIOP)、第一次压平时间 (A1T)、第一次压平长度 (A1L)、第一次压平速度 (A1V)、第二次压平时间 (A2T)、第二次压平长度 (A2L)、第二次压平速度 (A2V)、最大形变幅度 (HCDA)、最大形变曲率半径 (HCR)、最大压陷时两峰间距 (HCPD)、第 1 次压平时角膜硬度 (SP-A1) 值。

结果: 术前、术后 6mo UCVA (LogMAR) ( $1.06 \pm 0.49$ 、 $0.78 \pm 0.39$ ) 和 BCVA (LogMAR) ( $0.48 \pm 0.34$ 、 $0.38 \pm 0.29$ ) 比较均有差异 ( $P < 0.05$ ), 角膜内皮细胞比较无差异 ( $2917.39 \pm 288.38$  vs  $2959.19 \pm 336.27$  cells/mm<sup>2</sup>,  $P = 0.477$ )。手术前后  $K_{max}$ 、TCT、前表面  $K_1$ 、 $K_2$  值、后表面  $K_1$  值比较均有差异 ( $P < 0.05$ ), 且均在术后 1mo 升高, 术后 3mo 后恢复至术前水平, 而后表面  $K_2$  值比较无差异。手术前后 A1T、HCPD、SP-A1 比较差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), A1L、A1V、A2T、A2L、A2V、HCDA、HCR、bIOP 比较无差异 ( $P > 0.05$ )

结论: 去上皮快速 CXL 在术后 6mo 内能够阻止进展期圆锥角膜进展并且具有一定的安全性。

关键词: 圆锥角膜; 去上皮角膜胶原交联术; 角膜地形图; 角膜生物力学

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2023.12.24

## Efficacy of epithelial - off accelerated corneal cross-linking in the treatment of advanced keratoconus

Jin-Jin Zhang, Yang Liu, Li-Mei Ma, Shuai Li, Bo Cai, Yi-Xuan Qin, Cai-Hong Sun, Jing Liang, Wen-Juan Zhuang

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No. 82060182); Ningxia Natural Science Foundation (No. 2023AAC03450)

People's Hospital of Ningxia Hui Autonomous Region; Ningxia Eye Hospital, Yinchuan 750002, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Correspondence to: Wen - Juan Zhuang. People's Hospital of Ningxia Hui Autonomous Region; Ningxia Eye Hospital, Yinchuan 750002, Ningxia Hui Autonomous Region, China. [zh\\_wenj@163.com](mailto:zh_wenj@163.com)

Received: 2023-05-06 Accepted: 2023-11-03

## Abstract

• AIM: To investigate the efficacy of epithelial - off accelerated corneal cross-linking (CXL) in the treatment of advanced keratoconus.

• METHODS: A retrospective study was performed on data collected from 32 patients (43 eyes) with advanced keratoconus who underwent epithelial - off accelerated CXL at Ningxia Eye Hospital from April 2020 to December 2021. Slit-lamp, intraocular pressure, uncorrected visual acuity (UCVA), corrected visual acuity, specular microscope, Pentacam and Corvis ST were tested before and at 1, 3 and 6mo after surgery. Preoperative and postoperative corneal condition, UCVA, best corrected visual acuity (BCVA) and the values of corneal endothelial, maximum keratometry ( $K_{max}$ ), thinnest corneal thickness (TCT), anterior and posterior surfaces of the cornea  $K_1$ ,  $K_2$ , biomechanically corrected intraocular pressure (bIOP), applanation time 1 (A1T), applanation length 1 (A1L), applanation velocity 1 (A1V), applanation time 2 (A2T), applanation length 2 (A2L), applanation velocity 2 (A2V), highest concavity deformation amplitude (HCDA), radius at highest curvature (HCR), highest concavity peak distance (HCPD) and stiffness parameter at first applanation (SP-A1) were recorded.

• RESULTS: There were differences between UCVA (LogMAR;  $1.06 \pm 0.49$ ,  $0.78 \pm 0.39$ ) and BCVA (LogMAR;

0.48±0.34, 0.38±0.29) before and at 6mo after surgery ( $P < 0.05$ ), but there were no differences in corneal endothelial cells (2917.39±288.38 vs. 2959.19±336.27 cells/mm<sup>2</sup>,  $P = 0.477$ ). There were differences among Kmax, TCT, anterior surface K1 and K2 and posterior surface K1 before and after surgery ( $P < 0.05$ ), and all increased at 1mo after surgery then returned to preoperative level at 3mo after surgery, while there was no difference in the posterior K2. Furthermore, there were statistical significance in A1T, HCPD and SP-A1 before and after surgery ( $P < 0.05$ ), while there were no statistical significance in A1L, A1V, A2T, A2L, A2V, HCDA, HCR and bIOP ( $P > 0.05$ ).

• **CONCLUSION:** Epithelial-off accelerated CXL can prevent the progression of keratoconus within half year after surgery, and it has certain safety.

• **KEYWORDS:** keratoconus; epithelial-off corneal cross-linking; corneal topography; corneal biomechanics

**Citation:** Zhang JJ, Liu Y, Ma LM, et al. Efficacy of epithelial-off accelerated corneal cross-linking in the treatment of advanced keratoconus. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023; 23 (12): 2065-2069

## 0 引言

圆锥角膜(keratoconus, KC)是一种双侧角膜渐进性变薄和扩张从而产生不规则散光导致视力下降的退行性致盲性眼病<sup>[1]</sup>,全球发病率为0.05%~0.23%<sup>[2]</sup>,亚洲和中东的发病率为0.9%~3.3%<sup>[3]</sup>,亚洲人发病率是白人的4.4倍<sup>[3]</sup>。角膜移植是唯一的治疗方法,也是目前发达国家角膜移植最常见原因(20%)<sup>[1,4]</sup>,角膜移植虽可改善患者视觉质量,但我国角膜资源匮乏,且存在术后排斥、不规则散光等,因此对KC患者合理及时治疗,阻止其继续进展才能使患者拥有更好的视觉效果<sup>[4]</sup>。角膜胶原交联术(corneal cross-linking, CXL)是唯一能够阻止KC进展的方法。2003年,Wollensak团队首次报道标准去上皮CXL临床成效<sup>[5]</sup>,稳定了进展期KC进展。随着手术方式优化,赵宏等<sup>[6]</sup>认为去上皮CXL疗效优于经上皮CXL。而最新快速去上皮CXL在达到标准去上皮CXL疗效<sup>[7]</sup>同时缩短了手术时间,提高患者配合度。但由于既往报道的研究术式不完全一致,采用交联系统的参数能量也不完全一样,哪些临床检查指标能作为评估去上皮快速CXL后有效性及稳定性尚不明确。故本研究针对宁夏眼科医院行快速去上皮CXL患者,观察其行去上皮CXL术后不同时间点角膜形态结构、角膜生物力学相关参数变化规律,探索去上皮CXL术后不同时期安全性和有效性,以期获得阻止KC进展最佳治疗效果。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 回顾性研究。收集2020-04/2021-12就诊于宁夏回族自治区人民医院宁夏眼科医院确诊为进展期圆锥角膜并行去上皮CXL的患者32例43眼,其中男21例26眼,女11例17眼,年龄19~29(平均24±5)岁。进展期圆锥角膜诊断标准<sup>[4,8]</sup>:参照《中国圆锥角膜诊断和治疗专家共识(2019年)》圆锥角膜分期确诊为初发期或完成

期的圆锥角膜<sup>[4]</sup>;进展期是指圆锥角膜患者在过去的6mo中,角膜最大曲率(maximum keratometry value, Kmax)增加≥1.00D,或显性柱状屈光度增加≥1.00D<sup>[8]</sup>。纳入标准:(1)患者本人及家属理解手术的意义,对疗效有合理的期望值;(2)参照《中国圆锥角膜诊断和治疗专家共识(2019年)》圆锥角膜分期确诊为初发期或完成期的临床进展期圆锥角膜<sup>[4]</sup>;(3)角膜最薄厚度>400μm;(4)角膜中央无瘢痕;(5)年龄≤40岁<sup>[9]</sup>。排除标准:(1)既往有眼科手术史(包括屈光手术、飞秒激光辅助的透镜植入术等)、外伤史、其它角膜病史、青光眼家族史;(2)其他眼部疾病:如急性感染或活动性疾病;(3)术前4wk内配戴硬性角膜接触镜;(4)严重的角膜瘢痕和混浊;(5)未控制的全身性疾病或全身免疫性疾病;(6)处于妊娠或哺乳期的女性<sup>[10]</sup>。所有手术患者已详细告知手术相关事宜,签署知情同意书,本研究严格遵循《赫尔辛基宣言》并通过了宁夏回族自治区人民医院伦理委员会的批准。

**1.2 方法** 术前患者眼部消毒、铺巾、开睑器开术眼,0.4%盐酸奥布卡因滴眼液滴术眼行表面麻醉满意后,去除角膜中央直径9mm区域的上皮组织;应用0.1%核黄素溶液VibeX Rapid浸泡持续10min;用角膜胶原交联治疗系统进行紫外线A 30mW/cm<sup>2</sup>下连续照射4min,获得7.2J/cm<sup>2</sup>总能量;术中用平衡盐溶液保持角膜表面湿润,术后配戴绷带角膜接触镜。术后使用左氧氟沙星滴眼液每日4次,氟米龙滴眼液每日2次,盐酸卡替洛尔滴眼液每日2次,术后2wk停药;0.3%玻璃酸钠滴眼液点术眼,每日4次,术后4wk停药(根据术后随访情况调整用药次数及时间)。

所有患者于术前、术后1、3、6mo进行裂隙灯、眼压、裸眼视力(uncorrected visual acuity, UCVA)、最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、角膜内皮镜及三维眼前节分析仪(Pentacam)检查。记录角膜地形图参数:Kmax、角膜厚度最薄点(thinnest corneal thickness, TCT)、前后表面K1、K2;可视化角膜生物力学分析仪(Corvis ST)参数:矫正眼内压(biomechanically corrected intraocular pressure, bIOP),第一次压平时间(applanation time 1, A1T),第一次压平长度(applanation length 1, A1L),第一次压平速度(applanation velocity 1, A1V),第二次压平时间(applanation time 2, A2T),第二次压平长度(applanation length 2, A2L),第二次压平速度(applanation velocity 2, A2V),最大形变幅度(highest concavity deformation amplitude, HCDA),最大形变曲率半径(radius at highest curvature, HCR),最大压陷时两峰间距(highest concavity peak distance, HCPD),第1次压平时角膜硬度(stiffness parameter at first applanation, SP-A1)。

统计学分析:采用SPSS24.0软件对数据进行分析。符合正态分布数据采用均数±标准差进行统计描述,手术前后比较采用配对 $t$ 检验;组间比较采用单因素方差分析,两两之间比较采用LSD- $t$ 检验,以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 手术前后视力和角膜内皮细胞比较** 手术前后 UCVA

和 BCVA 比较差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 手术前后角膜内皮细胞比较差异无统计学意义 ( $P = 0.477$ ), 见表 1。

**2.2 手术前后不同时间角膜地形图参数比较** 手术前后 Kmax、TCT、前表面 K1、K2 值、后表面 K1 值比较差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 而后表面 K2 值比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 进一步两两比较见表 2。

**2.3 手术前后不同时间角膜生物力学参数比较** 手术前后不同时间 A1T、HCPD、SP-A1 比较差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), A1L、A1V、A2T、A2L、A2V、HCDA、HCR、bIOP 比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 进一步两两比较见表 3。

**2.4 术后并发症** 术后 3~7d 随访复查时摘除角膜接触镜, 术后 41 眼角膜上皮愈合完全, 2 眼仍有上皮浅层点状缺损, 术后 1wk 复查上皮完全愈合。术后 6mo 内所有患者未发现晶状体、视网膜光损伤迹象, 角膜缘细胞无明显形态学改变; 未发生重度干眼、角膜上皮下雾状混浊 (haze)、角膜溃疡、角膜溶解、角膜内皮失代偿等并发症; 其中 2 眼在术后 1wk 角膜周边出现灰白色类圆形混浊, 边界清楚, 累及角膜浅基质层, 表面清洁, 结膜无充血, 无分

泌物; 氟米龙滴眼液改为每天 6 次, 加用氧氟沙星眼膏, 每晚 1 次点眼治疗, 2wk 后病灶逐渐消退, 未留下明显斑翳, 无视力影响 (图 1)。

### 3 讨论

Wollensak 等<sup>[5]</sup>是最早进行交联基础研究和临床研究的学者, 发现 KC 患者 CXL 术后最大角膜屈光力下降, 推断 CXL 可以阻止 KC 进展。并在 2003 年, Wollensak 等<sup>[5]</sup>首次报道去除角膜上皮, 0.1% 核黄素浸润, 370nm 紫外线光照射 30min, 获取 5.4J/cm<sup>2</sup> 总能量的标准去上皮 CXL 术式的临床应用成效<sup>[5]</sup>。而 CXL 作为近 10 余年在我国推广的新技术, 作为宁夏地区首次开展此项新技术的单位, 本研究针对自 2019 年就诊于我院行去上皮 CXL 的进展期 KC 患者术后观察结果进行分析讨论, 为去上皮 CXL 有效性及稳定性的评价提供宁夏地区数据情况。

本研究中所有患者 UCVA 及 BCVA 术后较术前均有所改善, 与 Firat 等<sup>[11]</sup>2013 年报道的圆锥角膜患者行角膜交联术后 1~3a 的随访结果相似。虽然 CXL 的初衷是改变角膜的内部结构, 增加角膜的硬度, 从而阻止圆锥角膜的进展, 但发现行 CXL 手术的同时也可以在一定程度上改善患者视力。角膜内皮细胞密度在进行交联术后较术

表 1 手术前后视力和角膜内皮细胞比较

时间	UCVA(LogMAR)	BCVA(LogMAR)	角膜内皮细胞 (cells/mm <sup>2</sup> )
术前	1.06±0.49	0.48±0.34	2917.39±288.38
术后 6mo	0.78±0.39	0.38±0.29	2959.19±336.27
<i>t</i>	5.889	2.181	-0.72
<i>P</i>	<0.05	<0.05	0.477

表 2 手术前后不同时间角膜地形图参数比较

指标	术前	术后 1mo	术后 3mo	术后 6mo	<i>F</i>	<i>P</i>
Kmax (D)	58.29±6.85	59.86±7.03 <sup>a</sup>	58.47±7.11 <sup>c</sup>	57.85±7.33 <sup>c</sup>	15.24	<0.01
TCT (μm)	453.21±31.15	435.37±36.08 <sup>a</sup>	431.54±32.64 <sup>a</sup>	434.88±30.76 <sup>a</sup>	22.48	<0.01
前表面 K1 (D)	47.37±4.25	47.95±4.34 <sup>a</sup>	47.27±4.15 <sup>c</sup>	47.17±4.17 <sup>c</sup>	9.78	<0.01
前表面 K2 (D)	51.50±4.91	52.53±4.76 <sup>a</sup>	51.49±4.66 <sup>c</sup>	51.25±4.75 <sup>c</sup>	13.20	<0.01
后表面 K1 (D)	-7.02±0.87	-7.04±0.84	-7.13±0.85 <sup>a,c</sup>	-7.14±0.79 <sup>a,c</sup>	3.45	0.02
后表面 K2 (D)	-7.84±0.91	-7.88±0.96	-7.99±0.86	-7.93±0.86	2.46	0.91

注: <sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 术前; <sup>c</sup> $P < 0.05$  vs 术后 1mo。

表 3 手术前后不同时间角膜生物力学参数比较

指标	术前	术后 1mo	术后 3mo	术后 6mo	<i>F</i>	<i>P</i>
A1T (ms)	7.27±0.46	7.18±0.32	7.19±0.32	7.09±0.33 <sup>a,c</sup>	3.051	0.032
A1L (mm)	2.01±0.37	1.91±0.33	2.01±0.36	1.87±0.59	0.841	0.475
A1V (m/s)	0.15±0.04	0.16±0.04	0.16±0.03	0.16±0.03	1.339	0.266
A2T (ms)	21.39±0.39	21.47±0.40	21.41±0.46	21.34±0.35	2.138	0.114
A2L (mm)	1.07±0.73	1.05±0.51	1.14±0.89	0.94±0.52	4.066	0.254
A2V (m/s)	-0.37±0.06	-0.39±0.04	-0.40±0.06	-0.39±0.06	1.611	0.206
HCDA (mm)	1.14±0.20	1.18±0.13	1.22±0.14	1.19±0.11	1.101	0.352
HCR (mm)	5.43±1.29	5.72±1.26	5.68±0.87	5.64±0.84	0.944	0.431
HCPD (mm)	4.91±0.29	5.15±0.34 <sup>a</sup>	5.13±0.33 <sup>a</sup>	5.13±0.29 <sup>a</sup>	13.749	0.003
SP-A1	62.85±31.50	61.98±16.08 <sup>a</sup>	61.19±19.41 <sup>a</sup>	61.00±16.44 <sup>a</sup>	6.095	0.001
bIOP (mmHg)	15.40±2.90	16.00±3.40	15.60±3.40	15.37±2.34	1.205	0.323

注: <sup>a</sup> $P < 0.05$  vs 术前; <sup>c</sup> $P < 0.05$  vs 术后 3mo。

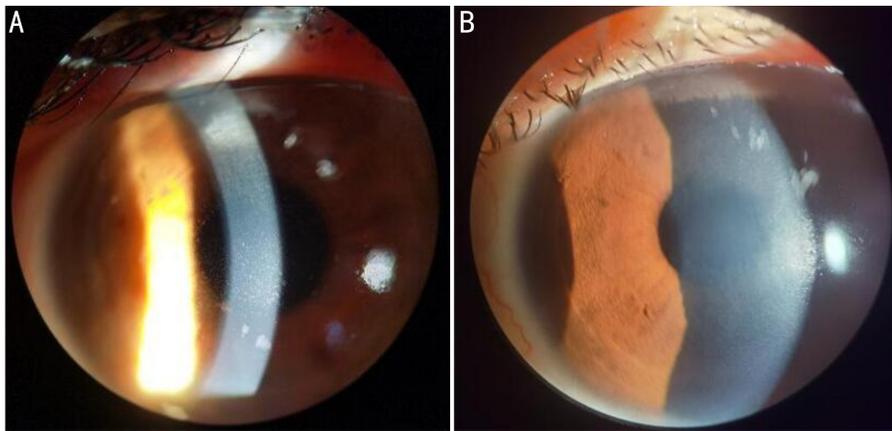


图1 去上皮 CXL 术后无菌性角膜炎患者资料 A:术后 8d;B:术后 22d。

前并没有发生变化,也就是说 CXL 手术对角膜内皮细胞密度没有造成改变,这也与 CXL 手术对角膜内皮具有良好的安全性<sup>[12]</sup>的研究结果一致;术后随访期间未发现明显晶状体、视网膜光损伤,裂隙灯下角膜缘细胞未见明显形态学异常,也表明 CXL 手术的安全性。

本研究患者在 CXL 术后 1mo 时  $K_{max}$  较术前明显升高,而到术后 3mo 开始有下降趋势。与张惜雪<sup>[7]</sup> 研究结果相一致,即在快速去上皮 CXL 术后 1mo  $K_{max}$  升高,术后 3mo 逐渐下降至术前水平,考虑两方面原因:(1) 术后角膜的正常应激反应,(2) 角膜重塑发生在术后 1mo,从而影响角膜形态学的改变。Nicula 等<sup>[13]</sup> 对行角膜交联术的圆锥角膜患者长达 10a 的随访中发现患者术前的  $K_{max}$  平均值为 51.3D,术后 6mo  $K_{max}$  平均值下降了 0.6D,而术后 10a 的  $K_{max}$  平均值下降为 48.9D,与本研究术后 6mo 结果相一致,但由于观察时间的局限性,本研究只观察到术后 6mo,而术后 10a  $K_{max}$  值的变化情况也会继续跟进。本研究中角膜前表面  $K_1$ 、 $K_2$  值与  $K_{max}$  值变化趋势完全一致,都是在交联术后 1mo 的时候明显升高,术后 3mo 开始下降至术前水平。Jabbarvand 等<sup>[14]</sup> 研究发现交联术后 6mo 的角膜前表面  $K_1$  和  $K_2$  值较术后 1mo 也显著降低。张惜雪<sup>[7]</sup> 在 2017 年对 80 例行快速去上皮 CXL 的圆锥角膜患者进行术后 6mo 观察研究(与本研究的术式、参数设置一致:KXL 系统紫外线 A 30mW/cm<sup>2</sup> 下连续照射 4min,总能量 7.2J)同样发现交联术后 1mo  $K_{max}$  值、前表面  $K_1$ 、 $K_2$  值较术前升高,但于术后 3、6mo 复查时恢复至术前水平。由此推测,在行去上皮 CXL 术后圆锥角膜患者的  $K_{max}$  值、角膜前表面  $K_1$ 、 $K_2$  值会在术后 3~6mo 逐步趋于稳定,而没有继续增加的趋势,这也间接证明 CXL 的有效性。既往报道去上皮 CXL 的交联线深度约 300 $\mu$ m<sup>[15]</sup>,而本研究中后表面  $K_1$ 、 $K_2$  值在 CXL 手术前后并没有发生变化,这也说明了去上皮 CXL 主要作用于角膜的前部,前表面相关参数指标会受到 CXL 手术的影响而发生变化,而后表面  $K_1$ 、 $K_2$  值未见变化。本研究中 TCT 在 CXL 术后下降的结果也与以往研究报道相同,考虑为手术中核黄素浸泡和紫外线 A 照射过程中导致的角膜脱水、角膜胶原纤维层间空间减小、角膜基质压缩、角膜胶原纤维的凝聚、角膜细胞凋亡及上皮层厚度改变<sup>[7,16]</sup>。

Wollensak 等<sup>[5]</sup> 首次提出 CXL 使角膜中央治疗区域基

质胶原纤维直径增粗、空间结构稳定性加强并且对角膜内各种降解酶产生抵抗,从而增加角膜硬度和生物力学稳定性。目前,眼球反应分析仪(ORA)和 Corvis ST 是目前可以测量活体角膜生物力学的仪器设备。ORA 可显示正常角膜和 KC 参数之间的显著差异<sup>[17]</sup>,然而大多数使用 ORA 的研究发现 CXL 术后 KC 的角膜滞后(CH)和角膜阻力因子(CRF)无变化<sup>[18]</sup>。2011 年,Corvis ST 作为一种联合 Scheimflug 高速摄像和气冲冲压技术测量角膜生物力学的新设备上市,在评估角膜生物力学上更有优势<sup>[19]</sup>。Sedaghat 等<sup>[20]</sup> 进行一项为期 4a 的圆锥角膜 CXL 术后角膜生物力学纵向研究发现 CXL 术后通过 ORA 检查没有发现相关参数(CH 和 CRF)改变,而通过 Corvis ST 检查发现生物力学有改变。

本研究中 A1T 由术前  $7.27 \pm 0.46$ ms 降低到术后 6mo 的  $7.09 \pm 0.33$ ms, A1T 降低了且有统计学差异。在 Salouti 等<sup>[21]</sup> 研究中也发现了同样的变化, A1T 由术前  $7.08 \pm 0.28$ ms 到术后 4mo 下降至  $7.05 \pm 0.31$ ms。A1T 延长说明角膜硬度增加,而本研究中 A1T 下降了  $0.18 \pm 0.13$ ms,综合分析考虑虽然变化有统计学差异,但可能在临床上并没有太大的意义,只是正常范围内的变化值;另一方面考虑 A1T 数值受到角膜厚度的影响,在去上皮 CXL 术后角膜厚度变薄影响了 A1T 的值。本研究中 HCPD 值在交联术后 1mo 升高,术后 3mo 时下降,至术后 6mo 趋于稳定,但与术前比较均升高,说明在术后角膜硬度增加。这与一项随访 4a 的研究中 HCPD 由术前  $4.79 \pm 0.61$ mm 增长至术后 4a 的  $5.12 \pm 0.30$ mm 结果相似<sup>[20]</sup>, HCPD 值在术后的增大表明角膜胶原交联术后角膜硬度得到加强,也可证实 CXL 术后比较长的时间内仍然有效并保持稳定。

SP-A1 是一种新的刚度参数,能反映角膜对变形的整体抵抗力。这一参数与在 A1 处使用特定(合成)压力有关,该压力还是与眼压和角膜厚度相关<sup>[22]</sup>。通过既往文献报道<sup>[23-24]</sup> 发现 SP-A1 值在术后 1、6mo、2a 都升高,然而 Sedaghat 等<sup>[25]</sup> 研究认为 CXL 术后短期内并没有对 KC 患者角膜的硬度造成影响,因此在 Corvis ST 体现的角膜生物力学参数值并没有发生变化,有轻微的变化还是由于角膜轻度变薄所致。由于 Corvis ST 在临床相关的研究只有 10a 左右,而 SP-A1 作为设备更新后的新参数并且还

物力学硬度变化的相关文献报道研究的结果也差别很大。而本研究结果显示 SP-A1 值术后 1mo 下降达峰值,术后 3、6mo 较术前进行比较下降且具有统计学差异,这与本研究中 TCT 在 CXL 术后下降的变化规律一致,推测 SP-A1 值在术后的下降是由于角膜厚度的变薄导致 SP-A1 值出现相应的变化,Corvis ST 后期更新出的复合参数 SP-A1 值在综合考虑参数值算法的初衷是在于诊断圆锥角膜时发挥作用,而不是作为评价圆锥角膜 CXL 术后角膜硬度变化的一个指标,本研究说明 SP-A1 值并不适合作为一个评价 CXL 术后角膜硬度的指标。

CXL 术后常见的并发症主要有刮除上皮引起的疼痛、畏光、流泪,上皮延迟愈合,haze,基质高密度,角膜后弹力层皱褶,角膜炎等<sup>[26]</sup>。本研究纳入 43 眼在 CXL 术后 6mo 的随访期间未发现上皮延迟愈合,晶状体、视网膜光损伤迹象,裂隙灯观察角膜缘细胞无明显形态学改变;CXL 术后未发生重度干眼、角膜上皮雾状混浊、角膜溃疡、角膜溶解、角膜内皮失代偿等严重并发症。其中两眼均在 CXL 术后 1wk 左右发生无菌性角膜浸润,既往也有相关报道,具体机制并不明确,目前主要考虑为细胞介导的免疫反应,也考虑与角膜基质在紫外线 A 照射下的光化学反应有关<sup>[27]</sup>。本研究中通过 Corvis ST 所测得的矫正眼内压在术前术后并没有变化,说明 CXL 手术对眼内压力并没有造成影响;交联术前术后角膜内皮细胞密度无异,这也证实 CXL 手术对角膜内皮具有良好的安全性;以上结果表明 CXL 手术有一定的安全性。

Mazzotta 等<sup>[28]</sup>发现 CXL 术后 6mo 内完成了角膜基质细胞的再增殖和基质纤维密度的增加,因此本研究通过对圆锥角膜行去上皮 CXL 术后 6mo 的随访研究是在一定程度上反应早期去上皮 CXL 术后角膜所发生的改变,角膜地形图 Kmax 值、前表面 K1、K2 值、生物力学 HCPD 值及视力可考虑作为评估早期 CXL 术后有效性指标,角膜内皮细胞密度、矫正眼内压可考虑作为评估 CXL 术后安全性指标。但由于本研究样本量较小且只观察到了术后 6mo 有一定的局限性,不能排除部分患者会继续进展的可能,故需要更多的样本量更长时间的临床观察进行探索研究。

#### 参考文献

- 1 Chen SH, Li XY, Jin JJ, et al. Genetic screening revealed latent keratoconus in asymptomatic individuals. *Front Cell Dev Biol* 2021; 9:650344
- 2 史伟云. 角膜. 北京: 人民卫生出版社 2018; 821-845
- 3 Gordon - Shaag A, Millodot M, Shneor E, et al. The genetic and environmental factors for keratoconus. *Biomed Res Int* 2015;2015:795738
- 4 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). *中华眼科杂志* 2019;55(12):891-895
- 5 Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet - a - induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2003;135(5):620-627
- 6 赵宏, 李彩虹, 沈策英, 等. 角膜胶原交联手术治疗圆锥角膜的临床研究. *中华眼外伤职业眼病杂志* 2018;40(11):801-805
- 7 张惜雪. Avedro 快速角膜交联术治疗圆锥角膜的短期临床疗效与转归. 浙江大学 2017
- 8 Akkaya Turhan S, Aydın FO, Tokar E. Clinical results of repeated corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus. *Cornea* 2019;

- 39(1):84-87
- 9 Elsheikh A, Wang DF, Brown M, et al. Assessment of corneal biomechanical properties and their variation with age. *Curr Eye Res* 2007; 32(1):11-19
- 10 Piyacomn Y, Kasetsuwan N, Puangsricharem V, 等. 角膜胶原交联术治疗圆锥角膜的疗效和安全性研究. *国际眼科杂志* 2021;21(7):1133-1142
- 11 Firat PG, Orman G, Doganay S, et al. Influence of corneal parameters in keratoconus on IOP readings obtained with different tonometers. *Clin Exp Optom* 2013;96(2):233-237
- 12 鲁静, 马萍. 跨上皮快速角膜胶原交联术治疗进展期圆锥角膜. *国际眼科杂志* 2022; 22(2): 314-317
- 13 Nicula C, Pop R, Rednik A, et al. 10-year results of standard cross-linking in patients with progressive keratoconus in Romania. *J Ophthalmol* 2019;2019:1-5
- 14 Jabbarvand M, Moravvej Z, Shahraki K, et al. Corneal biomechanical outcome of collagen cross-linking in keratoconic patients evaluated by Corvis ST. *Eur J Ophthalmol* 2021;31(4):1577-1583
- 15 Bouheraoua N, Jouve L, Borderie V, et al. Three different protocols of corneal collagen crosslinking in keratoconus: conventional, accelerated and iontophoresis. *J Vis Exp* 2015;(105):53119
- 16 Badawi AE. Accelerated corneal collagen cross-linking in pediatric keratoconus: one year study. *Saudi J Ophthalmol* 2017;31(1):11-18
- 17 Luce DA. Determining *in vivo* biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. *J Cataract Refract Surg* 2005;31(1):156-162
- 18 Ortiz D, Piñero D, Shabayek M, et al. Corneal biomechanical properties in normal, post-laser *in situ* keratomileusis, and keratoconic eyes. *J Cataract Refract Surg* 2007;33:1371-1375
- 19 吴元, 李晓丽, 晏晓明, 等. 基于 Corvis ST 的角膜生物力学参数在圆锥角膜诊断中的价值. *中华实验眼科杂志* 2018;36(2):130-134
- 20 Sedaghat MR, Momeni-Moghaddam H, Ambrósio R, et al. Long-term evaluation of corneal biomechanical properties after corneal cross-linking for keratoconus: a 4-year longitudinal study. *J Refract Surg* 2018; 34(12):849-856
- 21 Salouti R, Khalili MR, Zamani M, et al. Assessment of the changes in corneal biomechanical properties after collagen cross-linking in patients with keratoconus. *J Curr Ophthalmol* 2019;31(3):262-267
- 22 Roberts CJ, Mahmoud AM, Bons JP, et al. Introduction of two novel stiffness parameters and interpretation of air puff-induced biomechanical deformation parameters with a dynamic scheimpflug analyzer. *J Refract Surg* 2017;33(4):266-273
- 23 Vinciguerra R, Tzamalís A, Romano V, et al. Assessment of the association between *in vivo* corneal biomechanical changes after corneal cross-linking and depth of demarcation line. *J Refract Surg* 2019;35(3):202-206
- 24 Hashemi H, Ambrósio R Jr, Vinciguerra R, et al. Two-year changes in corneal stiffness parameters after accelerated corneal cross-linking. *J Biomech* 2019;93:209-212
- 25 Sedaghat M, Naderi M, Zarei - Ghanavati M. Biomechanical parameters of the cornea after collagen crosslinking measured by waveform analysis. *J Cataract Refract Surg* 2010;36(10):1728-1731
- 26 李金晶, 薛劲松, 蒋沁, 等. 角膜胶原交联术治疗圆锥角膜的研究进展. *国际眼科杂志* 2020; 20(3): 477-480
- 27 李彩虹, 赵宏, 贾博, 等. 快速去上皮角膜胶原交联术治疗青少年圆锥角膜 1 年疗效分析. *中华实验眼科杂志* 2021;39(3):233-237
- 28 Mazzotta C, Balestrazzi A, Traversi C, et al. Treatment of progressive keratoconus by riboflavin - UVA - induced cross-linking of corneal collagen. *Cornea* 2007;26(4):390-397