

# 角膜基质透镜联合跨上皮快速角膜胶原交联术治疗重度圆锥角膜

杨崇超<sup>1,2</sup>, 徐英男<sup>1</sup>, 蒋沁<sup>1,2</sup>, 薛劲松<sup>1,2</sup>

引用: 杨崇超, 徐英男, 蒋沁, 等. 角膜基质透镜联合跨上皮快速角膜胶原交联术治疗重度圆锥角膜. 国际眼科杂志, 2024, 24(4): 607-611.

基金项目: 国家自然科学基金项目 (No.82070983)

作者单位: <sup>1</sup>(210029) 中国江苏省南京市, 南京医科大学附属眼科医院; <sup>2</sup>(210029) 中国江苏省南京市, 南京医科大学第四临床医学院

作者简介: 杨崇超, 男, 在读硕士研究生, 研究方向: 角膜病。

通讯作者: 薛劲松, 男, 主任医师, 副院长, 硕士研究生导师, 研究方向: 角膜病. 25068411@qq.com

收稿日期: 2023-11-29 修回日期: 2024-02-29

## 摘要

**目的:** 评估角膜基质透镜联合跨上皮快速角膜胶原交联术 (SC-A-TE-CXL) 治疗重度圆锥角膜的临床疗效。

**方法:** 前瞻性自身前后对照研究。收集 2019-03/2022-07 于南京医科大学附属眼科医院确诊为重度圆锥角膜且最薄点角膜厚度 (含上皮) <400 μm 的患者 10 例 14 眼, 其中男 8 例 12 眼, 女 2 例 2 眼, 予以 SC-A-TE-CXL 进行治疗。观察并记录术前和术后 1、3、6、12 mo 的角膜曲率、裸眼视力 (UCVA)、最佳矫正视力 (BCVA)、角膜最薄点厚度 (TCT)、角膜中心厚度 (CCT)、非接触式眼压、内皮细胞密度 (ECD) 和前后表面最薄点高度以及术后 1 mo 角膜交联深度。

**结果:** 患者行 SC-A-TE-CXL 术后 1、3、6、12 mo UCVA 和 BCVA 较术前提高, 但总体无差异 ( $F = 0.793, P = 0.535$ ;  $F = 0.783, P = 0.542$ )。术后各时间点 K1、K2、Km 和 Kmax 较术前下降, 但总体无差异 ( $F = 0.627, P = 0.574$ ;  $F = 1.264, P = 0.296$ ;  $F = 0.727, P = 0.520$ ;  $F = 1.115, P = 0.359$ )。术后各时间点前后表面最薄点高度较术前均下降, 但总体无差异 ( $F = 1.046, P = 0.359$ ;  $F = 1.164, P = 0.337$ )。术后各时间点非接触式眼压较术前提高, 但总体无差异 ( $F = 0.814, P = 0.522$ )。术后各时间点 CCT、TCT 和术前相比总体无差异 ( $F = 0.931, P = 0.453$ ;  $F = 0.782, P = 0.542$ )。术后 12 mo ECD 与术前相比无差异 ( $t = 1.266, P = 0.228$ )。术后 1 mo, 前节光学相干层析成像术 (AS-OCT) 显示角膜浅层基质密度增高, 前后基质间存在“分界线”, 平均深度为  $124.07 \pm 25.13 \mu\text{m}$ 。

**结论:** SC-A-TE-CXL 能延缓重度圆锥角膜患者的病情进展, 安全性高, 其远期疗效有待进一步观察, 可以作为一种治疗重度圆锥角膜的手术方式。

**关键词:** 圆锥角膜; 核黄素; 角膜胶原交联术; 跨上皮; 角膜基质透镜

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2024.4.21

## Corneal stromal lenticule - combined accelerated transepithelial corneal collagen cross-linking for severe keratoconus

Yang Chongchao<sup>1,2</sup>, Xu Yingnan<sup>1</sup>, Jiang Qin<sup>1,2</sup>, Xue Jinsong<sup>1,2</sup>

**Foundation item:** National Natural Science Foundation of China (No.82070983)

<sup>1</sup>The Affiliated Eye Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China; <sup>2</sup>The Fourth School of Clinical Medicine, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

**Correspondence to:** Xue Jinsong. The Affiliated Eye Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China; The Fourth School of Clinical Medicine, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. 25068411@qq.com

Received: 2023-11-29 Accepted: 2024-02-29

## Abstract

• **AIM:** To evaluate the clinical efficacy of corneal stromal lenticule - combined accelerated transepithelial corneal collagen cross-linking (SC-A-TE-CXL) in the treatment of severe keratoconus.

• **METHODS:** Prospective before-after self-control study. A total of 10 cases (14 eyes) of severe keratoconus with the thinnest corneal thickness (including epithelium) less than 400 μm were collected from March 2019 to July 2022 at the ophthalmology department of Affiliated Eye Hospital of Nanjing Medical University. Among them, 8 males (12 eyes) and 2 females (2 eyes) were treated with SC-A-TE-CXL. Corneal curvature, uncorrected visual acuity (UCVA), best corrected visual acuity (BCVA), the thinnest corneal thickness (TCT), central corneal thickness (CCT), non-contact intraocular pressure, endothelial cell density (ECD) and anterior or posterior elevations at the thinnest point before surgery and at 1, 3, 6 and 12 mo postoperatively were observed and recorded, as well as corneal cross-linking depth at 1 mo postoperatively.

• **RESULTS:** UCVA and BCVA at 1, 3, 6, and 12 mo after SC-A-TE-CXL were higher than those preoperatively, but there were no differences ( $F = 0.793, P = 0.535$ ;  $F = 0.783, P = 0.542$ ). K1, K2, Km and Kmax decreased at each time point postoperatively compared with those

preoperatively, but there were no differences ( $F=0.627$ ,  $P=0.574$ ;  $F=1.264$ ,  $P=0.296$ ;  $F=0.727$ ,  $P=0.520$ ;  $F=1.115$ ,  $P=0.359$ ). Anterior and posterior elevations at the thinnest point both decreased compared with those preoperatively, but the differences were not statistically significant ( $F=1.046$ ,  $P=0.359$ ;  $F=1.164$ ,  $P=0.337$ ). The non-contact intraocular pressure at each time point postoperatively was higher than that preoperatively, but the differences were not statistically significant ( $F=0.814$ ,  $P=0.522$ ). There were no differences in CCT and TCT at any time points of the follow-ups compared with those preoperatively ( $F=0.931$ ,  $P=0.453$ ;  $F=0.782$ ,  $P=0.542$ ). There was no difference in ECD at 12 mo postoperatively versus preoperative value ( $t=1.266$ ,  $P=0.228$ ). At 1 mo postoperatively, anterior segment optical coherence tomography (AS-OCT) exhibited an increase of density in the anterior stroma, and there was a demarcation line with an average depth of  $124.07\pm 25.13\ \mu\text{m}$ .

• **CONCLUSION:** SC-A-TE-CXL can be considered as a surgical treatment for severe keratoconus, which can delay the progression of severe keratoconus with high safety. However, the long-term efficacy of this treatment requires further observation.

• **KEYWORDS:** keratoconus; riboflavin; corneal collagen cross-linking; transepithelial; corneal stromal lenticule

**Citation:** Yang CC, Xu YN, Jiang Q, et al. Corneal stromal lenticule - combined accelerated transepithelial corneal collagen cross-linking for severe keratoconus. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2024,24(4):607-611.

## 0 引言

圆锥角膜是好发于青春期、以角膜中央或旁中央扩张变薄并向前呈锥形突起为特征的致盲性眼病<sup>[1]</sup>。它会引引起患者高度近视和不规则散光,晚期视力显著下降而致盲,最终需要行角膜移植手术。框架眼镜和硬性透气性角膜接触镜(rigid gas permeable contact lens, RGP)可以矫正早期的圆锥角膜患者视力,但不能有效控制圆锥角膜进展,且对于晚期患者无效<sup>[1-2]</sup>。自2003年 Wollensak 等<sup>[3]</sup>

首次报道采用核黄素/紫外线 A (ultraviolet radiation A, UVA) 诱导的角膜胶原交联术 (corneal collagen crosslinking, CXL) 治疗圆锥角膜以来, CXL 逐渐成为治疗圆锥角膜的首选方式。经典 CXL 要求除角膜中央 8 mm 范围内的角膜上皮后基质厚度  $>400\ \mu\text{m}$ , 以避免紫外线 A 损伤角膜内皮及其他眼组织, 从而有效保证手术的安全性<sup>[4]</sup>。但是角膜厚度  $<400\ \mu\text{m}$  的重度圆锥角膜是否可以进行 CXL 一直是临床研究的热点。我们设计了一种改良 CXL, 通过全飞秒手术取出的角膜基质透镜覆盖于角膜上, 使角膜和透镜的总厚度  $>400\ \mu\text{m}$ , 然后再进行跨上皮快速角膜胶原交联术, 即角膜基质透镜联合跨上皮快速角膜胶原交联术 (stromal lenticule - combined accelerated transepithelial corneal collagen cross-linking, SC-A-TE-CXL), 本研究评估其有效性和安全性, 以期为治疗重度圆锥角膜提供新的思路。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 连续收集 2019-03/2022-07 因重度圆锥角膜于南京医科大学眼科医院行 SC-A-TE-CXL 治疗的患者 10 例 14 眼, 其中男 8 例 12 眼, 女 2 例 2 眼, 行左眼单眼手术者 4 例, 右眼单眼手术者 2 例, 双眼手术者 4 例。年龄为 14-29 (平均  $20.14\pm 4.66$ ) 岁。角膜最薄点厚度 (thinnest corneal thickness, TCT) 为 266 - 370 (平均  $335.14\pm 30.66$ )  $\mu\text{m}$ 。角膜基质透镜厚度为  $72.00\pm 29.91\ \mu\text{m}$ 。角膜上放置基质透镜后最薄点总厚度为 401 - 426 (平均  $410.07\pm 7.52$ )  $\mu\text{m}$ , 见表 1。术前所有患者及其监护人均被告知手术风险并签订知情同意书。术后随访 12 mo。本研究符合《赫尔辛基宣言》, 并经南京医科大学附属眼科医院医学伦理委员会同意。

**1.1.1 纳入标准** (1) 经裂隙灯和角膜地形图证实为圆锥角膜; (2) 符合重度圆锥角膜诊断标准:  $K_{\text{max}} > 52\ \text{D}^{[5]}$ ; (3) 角膜最薄点厚度 (含上皮)  $<400\ \mu\text{m}$ ; (4) 术前停戴硬性角膜接触镜 2 wk 以上。

**1.1.2 排除标准** (1) 合并角膜炎、泪囊炎、中重度干眼、青光眼、斜视、弱视等其他眼部疾病; (2) 合并自身免疫性疾病或其他严重全身疾病; (3) 角膜出现明显的瘢痕或混浊。

表 1 患者术前基线资料和术后 12 mo 检查结果

病例	性别	年龄 (岁)	眼别	角膜基质透镜厚度 ( $\mu\text{m}$ )	角膜最薄点总厚度 ( $\mu\text{m}$ )	TCT ( $\mu\text{m}$ )		Km (D)		Kmax (D)		BCVA		ECD (cells/ $\text{mm}^2$ )	
						术前	术后 12 mo	术前	术后 12 mo	术前	术后 12 mo	术前	术后 12 mo	术前	术后 12 mo
1	M	20	OD	90	413	316	278	75.4	73.8	94.1	91.0	1.00	0.82	3051	2946
			OS	45	403	366	398	63.5	63.5	83.7	89.0	0.52	0.70	3154	3101
2	M	29	OD	75	407	326	312	49.0	47.1	62.2	60.1	0.30	0.22	3022	3018
			OS	38	417	370	357	44.1	43.7	54.6	51.8	0.10	0.10	2976	2941
3	M	16	OD	53	401	350	346	53.9	53.4	66.9	66.1	0.40	0.40	3309	3295
			OS	108	407	300	279	66.3	66.3	87.8	85.6	1.00	0.82	3435	3396
4	M	21	OD	110	426	306	313	75.3	76.3	89.3	86.7	0.60	0.40	2448	2478
			OS	135	405	266	254	80.9	83.1	96.4	99.4	0.52	0.60	2381	2312
5	M	21	OD	56	402	350	380	67.9	68.2	82.3	82.8	0.52	0.52	2940	2902
6	M	15	OS	70	409	343	337	69.6	68.9	87.1	83.3	0.40	0.30	3369	3418
7	F	14	OD	68	411	336	348	62.5	61.3	69.1	68.9	0.70	0.52	3071	3062
8	M	22	OS	30	421	380	358	65.7	65.6	79.2	76.5	0.70	0.70	3020	3234
9	F	16	OS	55	404	350	327	74.2	70.1	88.4	79.8	0.40	0.22	3566	3226
10	M	22	OS	75	415	333	312	65.6	64.9	82.6	83.9	0.22	0.22	3619	3460

注: TCT: 角膜最薄点厚度; Km: 角膜前表面平均曲率; Kmax: 角膜前表面最大曲率; BCVA: 最佳矫正视力; ECD: 角膜内皮细胞密度。

## 1.2 方法

**1.2.1 术前检查** 术前行血常规、血糖、心电图等常规检查;行眼科检查如角膜裂隙灯检查、眼压检查、视力检查、前节光学相干层析成像术(anterior segment optical coherence tomography, AS-OCT)等,测量并记录裸眼视力(uncorrected visual acuity, UCVA)、最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、角膜内皮细胞密度(endothelial cell density, ECD)、非接触式眼压等。采用三维眼前节分析系统 Pentacam 测量角膜曲率(K1、K2、Km、Kmax)、TCT、角膜中心厚度(central corneal thickness, CCT)、前表面最薄点高度、后表面最薄点高度。UCVA 和 BCVA 检查采用标准对数视力表进行测量,统计时换算为最小分辨角对数(LogMAR)视力。

**1.2.2 手术方法** (1)术前进行结膜囊冲洗和眼周消毒,滴用1%毛果芸香碱3次,适当缩小瞳孔。(2)患者取平卧位,双眼可垂直向上注视并保持相对静止。(3)0.5%盐酸丙美卡因滴眼进行表面麻醉。(4)常规消毒铺巾后,设置角膜快速交联仪的治疗参数,紫外光辐照度 $30\text{ mW/cm}^2$ ,总能量 $7.2\text{ J/cm}^2$ ,脉冲式照射(1 s : 1 s),照射时间4 min,范围直径为9 mm。(5)调整紫外光照射头的高度及位置,使用遥控手柄调节双十字对焦。(6)将当日在我院行全飞秒手术的患者捐献的一定厚度(30-135  $\mu\text{m}$ )的角膜基质透镜放置于0.1%的等渗核黄素溶液中浸泡30 min。(7)角膜上滴用核黄素,在前4 min内使用含苯扎氯铵、EDTA 渗透增强剂的0.25%核黄素溶液(ParaCel),1次/分钟,第4 min结束时使用常规0.25%核黄素溶液(ViberX Xtra)冲洗后,在之后的6 min内继续使用0.25%核黄素溶液,1次/分钟,两种核黄素浸泡时间共计10 min。(8)根据 Pentacam 图像,在患者角膜上标记出角膜最薄点的位置,同时对角膜基质透镜中心进行标记,然后将角膜基质透镜覆盖于角膜表面,根据标记点使透镜中心位置与角膜最薄点重合,最后对角膜进行超声测厚,确保此时角膜最薄点厚度 $>400\ \mu\text{m}$ 。(9)使用生理盐水冲洗角膜和透镜表面,开始紫外光照射。照射过程中使用平衡盐液滴于角膜表面保持湿润,每30 s 1次。(10)照射完毕后,去除基质透镜,结膜囊涂左氧氟沙星眼膏。

**1.2.3 术后用药和随访** 使用1 wk 左氧氟沙星眼液,4次/天,共1 wk。0.1%氟米龙滴眼液点眼每日4次,后逐渐减量,每周递减1次,1 mo 停药。患者术后1 d,1 wk,1、3、6、12 mo 进行随访,术后1 wk 内主要观察角膜炎性反应及上皮缺损情况,调整用药。术后1、3、6、12 mo 检查项目同术前,术后1 mo 行 AS-OCT 检查。

统计学分析:应用 SPSS 26.0 统计学软件进行数据分析。首先对所得数据进行正态性检验,符合正态分布的数据采用均数 $\pm$ 标准差形式表示,并采用配对样本 *t* 检验或重复测量数据的方差分析,进一步的两两比较采用 LSD-*t* 检验, $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 视力变化** 患者术前,术后1、3、6、12 mo 的 UCVA 分别为 $1.20\pm 0.44$ 、 $1.19\pm 0.39$ 、 $1.15\pm 0.43$ 、 $1.16\pm 0.45$ 、 $1.14\pm 0.43$ ,术后各时间点 UCVA 均较术前改善,但总体差异无

统计学意义( $F=0.793$ , $P=0.535$ )。术前,术后1、3、6、12 mo 的 BCVA 分别为 $0.53\pm 0.26$ 、 $0.51\pm 0.23$ 、 $0.50\pm 0.27$ 、 $0.49\pm 0.24$ 、 $0.47\pm 0.24$ ,术后各时间点 BCVA 均较术前改善,但总体差异无统计学意义( $F=0.783$ , $P=0.542$ )。术后12 mo 时,UCVA 保持不变者5眼(36%),提高1行者4眼(29%),提高2行者3眼(21%),降低1行者2眼(14%)。

**2.2 K1、K2、Km 和 Kmax 变化** 患者术前,术后1、3、6、12 mo 的 K1 为 $62.69\pm 9.83$ 、 $62.48\pm 10.73$ 、 $62.16\pm 10.22$ 、 $62.49\pm 10.78$ 、 $62.16\pm 10.82\text{ D}$ ,术后各时间点 K1 均较术前下降,但总体差异无统计学意义( $F=0.627$ , $P=0.574$ )。患者术前,术后1、3、6、12 mo 的 K2 为 $68.17\pm 11.28$ 、 $67.99\pm 11.40$ 、 $68.06\pm 11.94$ 、 $67.61\pm 11.42$ 、 $67.35\pm 11.37\text{ D}$ ,术后各时间点 K2 均较术前下降,但总体差异无统计学意义( $F=1.264$ , $P=0.296$ )。患者术前,术后1、3、6、12 mo 的 Km 为 $65.28\pm 10.40$ 、 $65.13\pm 10.91$ 、 $65.01\pm 10.89$ 、 $64.99\pm 11.05$ 、 $64.73\pm 10.78\text{ D}$ ,术后各时间点 Km 均较术前下降,但总体差异无统计学意义( $F=0.727$ , $P=0.520$ )。患者术前,术后1、3、6、12 mo 的 Kmax 为 $80.26\pm 12.45$ 、 $80.02\pm 13.27$ 、 $80.23\pm 14.22$ 、 $79.11\pm 12.79$ 、 $78.92\pm 12.99\text{ D}$ ,术后各时间点 Kmax 较术前下降,但总体差异无统计学意义( $F=1.115$ , $P=0.359$ )。

**2.3 角膜厚度变化** 患者术前,术后1、3、6、12 mo 的 CCT 为 $340.86\pm 31.82$ 、 $343.21\pm 40.49$ 、 $338.21\pm 38.61$ 、 $339.14\pm 39.82$ 、 $335.43\pm 39.71\ \mu\text{m}$ ,总体比较差异无统计学意义( $F=0.931$ , $P=0.453$ )。患者术前,术后1、3、6、12 mo 的 TCT 为 $335.14\pm 30.66$ 、 $334.00\pm 40.38$ 、 $332.14\pm 38.33$ 、 $331.29\pm 39.14$ 、 $328.50\pm 40.44\ \mu\text{m}$ ,总体比较差异无统计学意义( $F=0.782$ , $P=0.542$ )。

**2.4 前后表面最薄点高度变化** 患者术前,术后1、3、6、12 mo 的前表面最薄点高度为 $57.43\pm 19.34$ 、 $54.00\pm 19.20$ 、 $54.5\pm 20.65$ 、 $54.64\pm 21.01$ 、 $52.36\pm 21.00\ \mu\text{m}$ ,术后各时间点前表面最薄点高度均较术前下降,但总体差异无统计学意义( $F=1.046$ , $P=0.359$ )。患者术前,术后1、3、6、12 mo 的后表面最薄点高度为 $110.21\pm 35.94$ 、 $108.71\pm 37.30$ 、 $108.21\pm 38.71$ 、 $107.07\pm 40.91$ 、 $103.93\pm 38.94\ \mu\text{m}$ ,术后各时间点后表面最薄点高度均较术前下降,但总体差异无统计学意义( $F=1.164$ , $P=0.337$ )。

**2.5 非接触式眼压变化** 患者术前,术后1、3、6、12 mo 的非接触式眼压为 $9.36\pm 3.23$ 、 $9.79\pm 2.97$ 、 $9.43\pm 3.41$ 、 $9.71\pm 3.15$ 、 $10.14\pm 3.13\text{ mmHg}$ ,术后各时间点非接触式眼压与术前相比均上升,但总体差异无统计学意义( $F=0.814$ , $P=0.522$ )。

**2.6 ECD 变化** 患者术前 ECD 为 $3097.21\pm 363.36\text{ cells/mm}^2$ ,术后12 mo ECD 为 $3056.36\pm 336.01\text{ cells/mm}^2$ ,与术前相比差异无统计学意义( $t=1.266$ , $P=0.228$ )。

**2.7 AS-OCT 变化** 术后1 mo 内,AS-OCT 图像显示角膜浅层基质信号增强,部分患者在中央及旁中央角膜基质内可见光滑清晰的“分界线”,平均深度为 $124.07\pm 25.13\ \mu\text{m}$ ,见图1。

**2.8 并发症情况** 术后3 d 患者无主诉疼痛感或异物感,

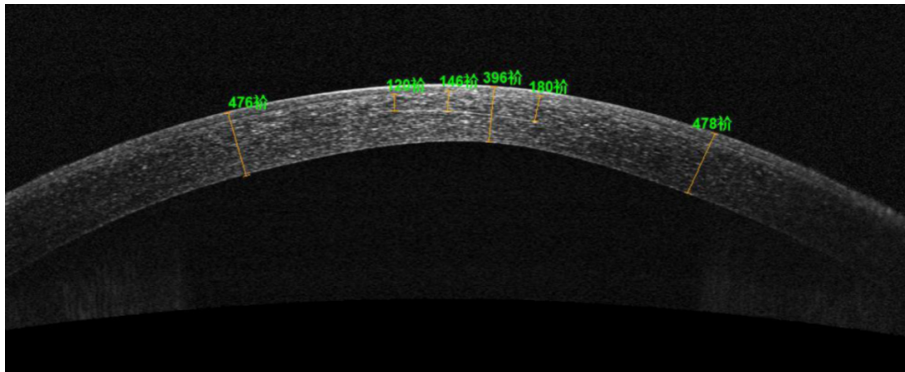


图1 左眼圆锥角膜患者行SC-A-TE-CXL术后1 mo的AS-OCT检查结果 可见角膜前部浅层基质内信号增加,前后基质间可见“分界线”。

角膜上皮愈合,充血消退,浅层轻度水肿。术后未出现角膜感染、混浊、持续性上皮缺损等相关并发症发生。

### 3 讨论

CXL是目前国际公认的唯一可以阻止或延缓圆锥角膜进展的方法。光敏剂核黄素经过370 nm波长的UVA照射后激发为三线态,产生以单线态氧为主的活性氧族,活性氧族进一步与各种分子相互作用,诱导相邻角膜胶原纤维的氨基间发生化学交联反应,使角膜胶原纤维直径增粗、硬度增加,避免圆锥角膜继续恶化<sup>[3]</sup>。经典CXL术后交联深度约为300 μm<sup>[6]</sup>,为了保证手术安全,避免损伤眼内结构,手术要求去上皮后角膜最薄点厚度至少为400 μm<sup>[7]</sup>。临床上许多重度圆锥角膜患者达不到这一要求,为解决这一限制,有学者提出了跨上皮CXL方法。跨上皮CXL不仅无需去除角膜上皮,减少术后角膜疼痛、感染、haze风险,还可以增加约50 μm角膜上皮厚度。但临床上仍有一些保留上皮之后角膜厚度仍<400 μm的重度圆锥角膜患者,一些学者使用人为增加角膜厚度的方法使其达到手术条件<sup>[8]</sup>,如低渗核黄素诱导的CXL<sup>[9]</sup>、隐形眼镜辅助CXL<sup>[10]</sup>、定制上皮清创术联合CXL<sup>[11]</sup>和飞秒激光辅助的基质透镜植入联合CXL<sup>[12-13]</sup>等。2015年,Sachdev等首次将近视患者全飞秒手术后获得的基质透镜放置于3例患者去上皮的薄角膜上再进行常规CXL,并进行6 mo的随访,发现术后角膜屈光稳定,无内皮细胞损失,交联分界线深度为280-300 μm<sup>[14-15]</sup>。

本研究利用全飞秒手术后获得的角膜基质透镜作为“垫片”放置于保留上皮的角膜上使总厚度>400 μm后再进行快速CXL,目前临床上尚未报道。我们认为此方式不仅可以很大程度增加角膜的厚度,还可以提高患者的依从性和舒适度,减少手术时间。结果显示患者术后12 mo ECD未出现明显下降;AS-OCT图像显示术后1 mo平均交联深度为124.07±25.13 μm,距离角膜内皮层仍有100 μm以上的距离。以上结果均表明该术式不会损伤角膜内皮和眼内结构,保证了手术的安全性,但交联深度只有经典CXL的1/3左右,这提示此种角膜交联效应有可能弱于经典CXL。但从本研究中患者的术后视力、角膜地形图参数来看,绝大部分患者裸眼视力和矫正视力均能保持稳定或略有提高,矫正视力稳定者比例达到35.7%,提高者比例更达到50%。患者术后12 mo K1、K2、Km、Kmax相较术前平均减少了0.53、0.82、0.55、1.34 D,1例患者术

后1 a Kmax相比术前降低8.6 D(表1),矫正视力提高2行,这一结果超出预期。同时我们观察到患者术后12 mo前后表面最薄点高度相较术前平均减少了5.07、6.28 μm。以上研究结果表明,该手术方式能够有效地阻止圆锥角膜进展,这与角膜基质透镜联合去上皮CXL<sup>[14-15]</sup>以及未覆盖角膜基质透镜的跨上皮快速CXL疗效类似<sup>[16]</sup>。鲁静等<sup>[16]</sup>认为跨上皮CXL对于Kmax>80 D的圆锥角膜患者效果不佳。但本研究中有9眼前Kmax大于80 D,其中5眼Kmax在术后1 a出现不同程度下降,其余眼大多保持稳定(表1),这提示该术式对于Kmax大于80 D的圆锥角膜患者依旧有效。

本研究结果显示,患者术后的CCT和TCT较术前无明显变化,但存在少部分患者角膜厚度略有降低,这可能与CXL后角膜组织脱水,细胞凋亡,基质重塑等变化有关<sup>[17]</sup>。总体来说随着时间延长,患者术后角膜形态和厚度趋于稳定,这与鲁静等<sup>[16]</sup>的跨上皮快速CXL的研究结果相似。本研究结果显示与术前眼压相比,患者术后12 mo眼压略有上升,但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。既往研究<sup>[18-19]</sup>认为,圆锥角膜的非接触式眼压与角膜厚度、角膜阻力因子、角膜滞后量等生物力学指标具有显著的正相关性,而圆锥角膜由于厚度变薄,硬度和弹性力下降,非接触式眼压容易出现低估。因为本研究中角膜厚度无明显变化,非接触式眼压的升高可以一定程度反映出角膜硬度的增加。因此我们可以间接推测该手术可以有效阻止圆锥角膜硬度进行性下降。这与魏升升等<sup>[19]</sup>的跨上皮快速CXL的研究结果类似。

本研究所纳入的患者TCT极低,大部分集中在300-350 μm。首先我们同一天先后进行全飞秒手术和交联手术,以保证角膜基质透镜的厚度准确且避免交叉感染。其次我们为圆锥角膜患者尽量匹配低厚度的角膜基质透镜,覆盖于角膜上使总厚度达到400 μm即可,避免过厚而影响角膜交联效果。我们观察到1例左眼TCT为266 μm的患者,我们为其匹配了厚度为135 μm的基质透镜。相比术前,术后12 mo后Kmax上升了3 D,BCVA下降了1行,内皮细胞无明显下降(表1)。该病例结果提示太薄的圆锥角膜虽然有角膜基质透镜补足厚度,但会导致参与交联的基质层范围和深度不足,手术的有效性难以保证。除此之外,本研究通过AS-OCT观察到角膜交联效应发生在前基质层,平均深度为124.07±25.13 μm,各位置深度不

一,间接反映了核黄素分布不足且不均匀。林志荣等<sup>[20]</sup>所实施的未覆盖角膜基质透镜的跨上皮快速 CXL 交联深度为 90-120  $\mu\text{m}$ ,与本研究交联方案相似。Sachdev 等<sup>[15]</sup>和 Cagini 等<sup>[14]</sup>的研究发现角膜基质透镜联合去上皮 CXL 交联深度在 300  $\mu\text{m}$  左右,大约为本研究交联方案的 2.5 倍。除此之外,Ganesh 等<sup>[13]</sup>将基质透镜植入圆锥角膜患者角膜囊袋内并注入核黄素后再进行快速 CXL,术后交联深度在 210  $\mu\text{m}$  左右,约为本研究交联方案的 1.8 倍。这提示由于角膜上皮的屏障作用,即使有促渗剂的存在,核黄素难以充分且均匀的浸润角膜基质,这是跨上皮 CXL 普遍存在的问题<sup>[21-22]</sup>。未来需要使用更有效的促渗剂或离子电渗等方法来促进核黄素渗入角膜,提高跨上皮交联效果。

SC-A-TE-CXL 目前仍存在一些需要解决的问题:(1)术前角膜基质透镜与角膜的接触和黏附不均匀,会产生不规则的间隙,继而核黄素会汇集于此,影响交联的均匀性。(2)术中基质透镜的屈曲也可能产生不均匀的角膜前核黄素膜,从而导致 UVA 照射的热点或冷点。(3)对于角膜过薄的圆锥角膜患者可能缺少足够厚的角膜基质透镜来弥补,而太厚的基质透镜又会影响交联效果。如果不能当天获取需要的基质透镜,需要提前储存以备用,则需要考虑储存天数、储存介质、眼库设备等问题<sup>[23]</sup>。(4)角膜基质透镜水肿和脱水状态对其厚度存在影响,也是需要考虑的影响因素。

本研究设计了 SC-A-TE-CXL,并对重度圆锥角膜患者进行临床试验,观察患者手术后 1 a 内角膜参数的变化,发现其能够在一定程度上阻止重度圆锥角膜的进展。该术式无需刮除上皮,以角膜基质透镜作为厚度补偿,适用于术前 TCT 在 400  $\mu\text{m}$  甚至 350  $\mu\text{m}$  以下的重度圆锥角膜患者,并且手术时间短,术后恢复快,并发症少,患者依从性高。但是本研究纳入患者较少,随访时间较短,尚需多中心大样本的长期研究来证实其安全性和有效性,同时与其它针对于薄角膜的交联方案的疗效对比研究也需进一步的开展。

#### 参考文献

[1] Santodomingo - Rubido J, Carracedo G, Suzuki A, et al. Keratoconus; an updated review. *Cont Lens Anterior Eye*, 2022, 45 (3):101559.  
[2] Deshmukh R, Ong ZZ, Rampat R, et al. Management of keratoconus; an updated review. *Front Med*, 2023, 10:1212314.  
[3] 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.  
[4] Spoerl E, Mrochen M, Sliney D, et al. Safety of UVA-riboflavin cross-linking of the cornea. *Cornea*, 2007, 26(4):385-389.  
[5] Zadnik K, Barr J, Gordon M, et al. Biomicroscopic signs and disease severity in keratoconus. Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study Group. *Cornea*, 1996, 15(2):139-146.

[6] Seiler T, Hafezi F. Corneal cross - linking - induced stromal demarcation line. *Cornea*, 2006, 25(9):1057-1059.  
[7] Wollensak G, Spörl E, Reber F, et al. Corneal endothelial cytotoxicity of riboflavin/UVA treatment *in vitro*. *Ophthalmic Res*, 2003, 35(6):324-328.  
[8] Deshmukh R, Hafezi F, Kymionis GD, et al. Current concepts in crosslinking thin corneas. *Indian J Ophthalmol*, 2019, 67(1):8-15.  
[9] Hafezi F, Mrochen M, Iseli HP, et al. Collagen crosslinking with ultraviolet - A and hypotonic riboflavin solution in thin corneas. *J Cataract Refract Surg*, 2009, 35(4):621-624.  
[10] Jacob S, Kumar DA, Agarwal A, et al. Contact lens - assisted collagen cross-linking (CACXL): a new technique for cross-linking thin corneas. *J Refract Surg*, 2014, 30(6):366-372.  
[11] Omar HA, El-Agha MSH, Hassaballah MA, et al. Safety and efficacy of epithelial island crosslinking in keratoconus with thinnest pachymetry less than 400 $\mu\text{m}$ . *Middle East Afr J Ophthalmol*, 2021, 28 (1):11-17.  
[12] 贺婷, 申笛, 孙西宇, 等. 角膜基质透镜植入联合角膜胶原交联术治疗圆锥角膜术后角膜上皮重塑. *国际眼科杂志*, 2023, 23 (12):2070-2076.  
[13] Ganesh S, Brar S. Femtosecond intrastromal lenticular implantation combined with accelerated collagen cross - linking for the treatment of keratoconus - initial clinical result in 6 eyes. *Cornea*, 2015, 34 (10): 1331-1339.  
[14] Cagini C, Riccitelli F, Messina M, et al. Epi-off-lenticule-on corneal collagen cross - linking in thin keratoconic corneas. *Int Ophthalmol*, 2020, 40(12):3403-3412.  
[15] Sachdev MS, Gupta D, Sachdev G, et al. Tailored stromal expansion with a refractive lenticule for crosslinking the ultrathin cornea. *J Cataract Refract Surg*, 2015, 41(5):918-923.  
[16] 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.  
[17] Teo AWJ, Mansoor H, Sim N, et al. *In vivo* confocal microscopy evaluation in patients with keratoconus. *J Clin Med*, 2022, 11(2):393.  
[18] Bilgeç MD, Atalay E, Sözer Ö, et al. The influence of corneal geometrical and biomechanical properties on tonometry readings in keratoconic eyes. *Int Ophthalmol*, 2020, 40(4):849-857.  
[19] 魏升升, 李勇, 张耀花, 等. 角膜交联手术前后圆锥角膜患者眼压和角膜生物力学参数的变化及其相关性. *眼科新进展*, 2021, 41 (8):741-744.  
[20] 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. *中华眼科杂志*, 2017, 53(9): 694-700.  
[21] Soeters N, Wisse RPL, Godefrooij DA, et al. Transepithelial versus epithelium - off corneal cross - linking for the treatment of progressive keratoconus; a randomized controlled trial. *Am J Ophthalmol*, 2015, 159(5):821-828.e3.  
[22] Wollensak G, Iomdina E. Biomechanical and histological changes after corneal crosslinking with and without epithelial debridement. *J Cataract Refract Surg*, 2009, 35(3):540-546.  
[23] 刘雪珂, 李霞, 刘毅. SMILE 来源的角膜基质透镜研究进展. *国际眼科杂志*, 2022, 22(12):1997-2000.