

去上皮快速角膜胶原交联术治疗进展期圆锥角膜的 1 年期临床观察

鲁 静, 马 萍, 兰长骏

引用: 鲁静, 马萍, 兰长骏. 去上皮快速角膜胶原交联术治疗进展期圆锥角膜的 1 年期临床观察. 国际眼科杂志, 2025, 25(3): 451-454.

基金项目: 四川省卫生和计划生育委员会科研课题 (No. 17PJ550)

作者单位: (610056) 中国四川省成都市, 成都东区爱尔眼科医院
作者简介: 鲁静, 毕业于重庆医科大学, 硕士研究生, 副主任医师, 眼表角膜病科主任, 研究方向: 眼表疾病和角膜疾病。

通讯作者: 兰长骏, 硕士, 教授, 主任医师, 院长, 研究方向: 眼前段疾病、白内障与视觉质量. eyelanchangjun@163.com

收稿日期: 2024-06-06 修回日期: 2025-01-22

摘要

目的: 探讨去上皮快速角膜胶原交联术 (CXL) 治疗进展期圆锥角膜 1 a 期的临床疗效和安全性。

方法: 回顾性自身前后对照研究。收集 2018-08/2021-09 在我院行去上皮快速 CXL 治疗进展期圆锥角膜患者中资料完整的 63 例 84 眼的临床资料。比较术前、术后 1、3、6、12 mo 的裸眼视力 (UCVA) 和最佳矫正视力 (BCVA)、屈光度、角膜透明度、角膜前表面最大 K 值 (Kmax)、角膜最薄点厚度、角膜内皮细胞计数和眼压。

结果: 手术前后 UCVA 和球镜比较均无差异 (均 $P>0.05$), BCVA、柱镜、Kmax、角膜最薄点厚度、眼压比较均有差异 (均 $P<0.05$)。术后 12 mo BCVA、柱镜、角膜最薄点厚度、眼压与术前比较均无差异 (均 $P>0.05$), Kmax 较术前降低 ($P<0.05$)。术后 1 mo 角膜内皮细胞计数 (2519.87 ± 345.28 cells/mm²) 较术前 (2693.63 ± 313.39 cells/mm²) 减少 ($P<0.001$)。术后 1 wk 22 眼出现角膜 haze (0.5-1 级), 术后 1 mo 15 眼出现角膜基质细线状混浊, 7 眼角膜混浊在术后 3-6 mo 消退, 5 眼遗留角膜点片状云翳或斑翳, 但均未对视力造成影响。

结论: 去上皮快速 CXL 术后随着时间的延长, 患者 UCVA、BCVA 和球镜度数保持稳定, 散光度数和角膜曲率短暂升高后逐渐下降, 角膜最薄点厚度减少后逐渐恢复到术前水平。术后 6、12 mo 的角膜曲率较术前明显降低, 可有效地阻止圆锥角膜的进展。该术式可引起角膜局限混浊和斑翳, 角膜内皮细胞数量减少, 但是对 BCVA 没有影响, 具有较好的安全性。

关键词: 圆锥角膜; 快速角膜胶原交联; 去上皮; 核黄素; 紫外线 A

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2025.3.20

One-year clinical observation of epithelial-off accelerated corneal collagen cross-linking on the treatment of progressive keratoconus

Lu Jing, Ma Ping, Lan Changjun

Foundation item: Scientific Research Project of Health and Family Planning Commission of Sichuan Province (No.17PJ550)

Aier Eye Hospital (East of Chengdu), Chengdu 610056, Sichuan Province, China

Correspondence to: Lan Changjun. Aier Eye Hospital (East of Chengdu), Chengdu 610056, Sichuan Province, China. eyelanchangjun@163.com

Received:2024-06-06 Accepted:2025-01-22

Abstract

• **AIM:** To assess the clinical efficacy and safety of epithelial-off accelerated corneal collagen cross-linking (CXL) in the management of progressive keratoconus over 1 a period.

• **METHODS:** A retrospective pre-post self-controlled study. Data were collected from complete cases of 63 patients (84 eyes) with progressive keratoconus who underwent epithelial-off accelerated CXL between August 2018 and September 2021. Uncorrected visual acuity (UCVA), best corrected visual acuity (BCVA), refraction, corneal transparency, maximum keratometry (Kmax) of the anterior corneal surface, minimum corneal thickness, endothelial cell counts, and intraocular pressure (IOP) were analyzed preoperatively and at 1, 3, 6, and 12 mo postoperatively.

• **RESULTS:** No significant differences were observed in UCVA and spherical power before and after surgery (all $P>0.05$). However, there were significant differences in BCVA, cylinder power, Kmax, minimum corneal thickness, and IOP (all $P<0.05$). At 12 mo postoperatively, there were no significant differences in BCVA, cylinder power, minimum corneal thickness, and IOP compared with preoperative values (all $P>0.05$), while Kmax was decreased compared with preoperative value ($P<0.05$). At 1 mo postoperatively, the corneal endothelial cell count (2519.87 ± 345.28 cells/mm²) was decreased compared with preoperative value (2693.63 ± 313.39 cells/mm²; $P<0.001$). At 1 wk postoperatively, 22 eyes developed corneal haze (grade 0.5 to 1), and 15 eyes presented with linear corneal stromal opacity at 1 mo postoperatively. In 7

eyes, corneal opacity subsided within 3 to 6 mo after the operation, however, 5 eyes still exhibited corneal nebula or macula without affecting visual acuity.

• **CONCLUSION:** After epithelial-off accelerated CXL, the UCVA, BCVA and spherical diopter of patients remained stable over time. The astigmatism and corneal curvature temporarily increased and then gradually decreased. The cornea minimum thickness decreased initially but subsequently returned to preoperative levels. The corneal curvature at 6 and 12 mo after surgery was significantly lower than that before surgery, which could effectively prevent the progression of keratoconus. Despite potential localized corneal opacity and macular complications, as well as a possible decrease in corneal endothelial cell count, BCVA remained unaffected, demonstrating favorable safety outcomes.

• **KEYWORDS:** keratoconus; accelerated corneal collagen cross-linking; epithelial-off; riboflavin; ultraviolet-A

Citation: Lu J, Ma P, Lan CJ. One-year clinical observation of epithelial-off accelerated corneal collagen cross-linking on the treatment of progressive keratoconus. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2025, 25(3): 451-454.

0 引言

2003年 Wollensak 等^[1]首次将角膜胶原交联(collagen cross-linking, CXL)应用于圆锥角膜治疗,采取标准去上皮 CXL Dresden 方案,包括去除角膜上皮滴用0.1%核黄素溶液30 min 选择辐照度为3 mW/cm²的紫外线照射30 min (总能量为5.4 J/cm²),已成为圆锥角膜的标准治疗方案和阻止圆锥角膜进展的经典术式。在对 CXL 技术的不断改进中,出现了更高效和安全的快速 CXL,缩短了治疗时间,提升了交联效果,目前临床常用30 mW/cm²持续照射4 min 去上皮 CXL 方案。对于去上皮快速 CXL 的研究,国内报道很少,且随访时间短,样本量小,本研究将我院去上皮快速 CXL 治疗进展期圆锥角膜1 a 及以上的病例进行总结和疗效分析,供临床医生参考。

1 对象和方法

1.1 对象 回顾性自身前后对照研究。收集2018-08/2021-09在成都东区爱尔眼科医院行去上皮快速 CXL 治疗进展期圆锥角膜患者中资料完整的63例84眼的临床资料,其中男43例53眼,女20例31眼,年龄6-39(平均21.14±7.11)岁。2眼有角膜屈光手术史,83眼角膜透明,1眼角膜云翳。圆锥角膜的诊断依据 Rabinowitz 和 McDonnell 标准^[2]。纳入标准:(1)处于进展期的原发性和继发性圆锥角膜,进展的指征包括角膜前后表面渐进性变陡,1 a 内 Kmax 增加≥1 D,角膜厚度逐渐变薄,角膜厚度从周边到最薄点的变化速率增加^[3];(2)角膜最薄点厚度≥445 μm;(3)最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)≥0.7(LogMAR);(4)患者能按要求随访。排除标准:(1)稳定期圆锥角膜;(2)晚期圆锥角膜, BCVA<1.0(LogMAR);(3)眼部感染或其他眼部活动性疾病;(4)全身性疾病如糖尿病、高血压等病情未控制者;(5)怀孕和哺乳期妇女;(6)最近6 mo 内曾服用或正在服用抗精神病药物、抗抑郁药物的患者。本研究遵循《赫尔辛基宣言》,研究方案经成都东区爱尔眼科医院伦理委员

会批准,所有参与者及监护人纳入研究前均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 术前检查及准备 所有患者术前完成常规检查如血常规、血糖、心电图等;眼科检查包括裸眼视力(uncorrected visual acuity, UCVA)和 BCVA、屈光度、角膜透明度、Pentacam 三维眼前节分析仪测量角膜前表面最大 K 值(Kmax)、角膜最薄点厚度,角膜内皮镜检查角膜内皮细胞计数、眼底及眼压,术眼泪道冲洗。术前3 d 予0.5%左氧氟沙星滴眼液,每日4次。

1.2.2 手术方法及术后处理 去上皮快速 CXL 手术步骤:盐酸丙美卡因滴眼液表面麻醉,20%酒精浸泡角膜25 s后,去除中央直径9 mm 角膜上皮。镜片固定环置于角膜表面,向固定环内滴注0.1%核黄素溶液浸泡角膜10 min,每60 s 补充一次核黄素。BSS 冲洗角膜。采用角膜快速交联仪进行紫外线治疗(30 mW/cm²紫外光连续照射4 min,总能量7.2 J)。照射结束后,配戴绷带镜直至角膜上皮愈合。左氧氟沙星和小牛血去蛋白提取物滴眼液每日4次,妥布霉素地塞米松眼液每日2次,使用1-2 wk。2 wk后改用0.1%氟米龙眼液至1 mo。术后随访12 mo,术后1 wk 观察眼压和角膜上皮愈合情况,术后1、3、6、12 mo 检查项目和术前相同。

根据 Fantes 分级标准^[4]对角膜上皮下雾状混浊(haze)进行分级:0级:角膜完全透明;0.5级:斜照法可见轻度混浊;1级:裂隙灯下易发现角膜混浊,不影响观察虹膜纹理;2级:角膜轻度混浊,轻度影响观察虹膜纹理;3级:角膜明显混浊,中度影响观察虹膜纹理和晶状体;4级:角膜重度混浊,不能窥见眼内结构。

统计学分析:采用 SPSS19.0 统计学软件分析数据。符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,手术前后比较采用配对样本 *t* 检验;重复测量数据采用重复测量资料的方差分析,进一步两两比较采用 LSD-*t* 检验。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 手术前后各指标比较 手术前后 UCVA 和球镜比较差异均无统计学意义(*P*>0.05), BCVA、柱镜、Kmax、角膜最薄点厚度、眼压、角膜内皮细胞计数比较差异均有统计学意义(*P*<0.05),进一步两两比较结果见表1。

2.2 术后情况 患者手术当日有眼痛、异物感等症状,术后第2 d 症状逐渐减轻。1例2眼因干眼导致角膜上皮愈合迟缓至术后2 wk 才完全修复,其余患者角膜上皮均在1 wk 内愈合。22眼(26%)术后1 wk 开始出现角膜 haze (0.5-1级),随时间推移逐渐变淡,但术后12 mo 时仍有7眼(8%)可观察到 haze。15眼(18%)术后1 mo 出现角膜基质细线状混浊,7眼(8%)术后3-6 mo 混浊消退,3眼(4%)混浊变淡,5眼(6%)遗留角膜点片状云翳或斑翳,但均未导致视力下降,其中2眼 UCVA 提高,3眼 BCVA 提高。随访期间无感染性角膜炎发生。

3 讨论

标准去上皮 CXL 作为治疗圆锥角膜的经典术式,对阻止圆锥角膜进展有良好的效果,但有手术耗时长,效率低,患者术中舒适度差的缺点。此外,长时间紫外线照射可导致 haze、角膜瘢痕形成、角膜上皮愈合延迟、感染性角膜炎、角膜内皮细胞损伤等并发症^[5]。为了缩短紫外线

表 1 手术前后各指标比较

指标	术前	术后 1 wk	术后 1 mo	术后 3 mo	术后 6 mo	术后 12 mo	F/t	P
UCVA(LogMAR)	0.8±0.39		0.77±0.35	0.73±0.38	0.74±0.42	0.76±0.42	1.539	0.199
BCVA(LogMAR)	0.12±0.13		0.14±0.13	0.14±0.15	0.12±0.13	0.1±0.11 ^{e,g}	2.836	0.030
球镜(D)	-4.45±3.47		-4.61±3.58	-4.61±3.44	-4.66±3.86	-4.27±3.59	1.941	0.112
柱镜(D)	-3.75±2.53		-4.13±2.57 ^a	-3.91±2.5	-3.52±2.48 ^{e,g}	-3.53±2.62 ^{e,g}	3.222	0.017
Kmax(D)	52.5±5.85		53.59±6.15 ^a	52.35±5.09 ^e	51.98±4.94 ^{a,e,g}	51.77±4.84 ^{a,e,g}	16.52	<0.001
角膜最薄点厚度(μm)	485.04±30.27		474.73±29.06 ^a	478.21±30.1 ^{a,e}	480.85±26.97 ^{a,e}	484.82±27.53 ^{e,g,i}	8.326	<0.001
眼压(mmHg)	12.17±3.07	13.7±3.96 ^a	13.22±2.95 ^a	11.84±3.4 ^{e,e}	12.58±3.12 ^{e,g}	12.35±2.97 ^{e,e}	5.071	<0.001
角膜内皮细胞计数 (cells/mm ²)	2693.63±313.39		2519.87±345.28 ^a				4.681	<0.001

注:^aP<0.05 vs 术前;^eP<0.05 vs 术后 1 wk;^eP<0.05 vs 术后 1 mo;^gP<0.05 vs 术后 3 mo;ⁱP<0.05 vs 术后 6 mo。

照射时间,减少对眼部的损伤,Mazzotta 等^[6]等提出了加速型 CXL(accelerated CXL),根据 Bunsen-Roscoe 互易定律,加速型 CXL 可以通过提高紫外线辐照度来缩短照射时间,从而获得与经典 CXL 相同的总能量和治疗效果。在此基础上适当延长照射时间,还可以增加 CXL 总能量,提升治疗效果。本研究采用的照射模式可以获得比标准去上皮 CXL 更高的能量。

去除角膜上皮屏障后,核黄素能在角膜基质中充分浸润、渗透,在紫外线照射下反应充分,交联效果更好更稳定。本研究结果显示,去上皮快速 CXL 术后圆锥角膜患者视力和球镜度数保持稳定。术后 1 mo 时柱镜度数较术前显著升高,Kmax 较术前显著增大,出现圆锥角膜“假性进展”的表现^[7],同时部分患者角膜出现 haze 和基质线状混浊,这些变化与去上皮激发了变态反应和细胞凋亡有关^[8]。共聚焦显微镜观察发现,CXL 术后早期,几乎所有的角膜前基质细胞均发生凋亡^[9],直到术后 6 mo,前基质细胞的平均密度仍显著下降,在术后 12 mo 才恢复到基线值^[10]。角膜基质细胞的激活,导致术后 1 mo 角膜形态和屈光状态处于不稳定的状态,但随着时间的延长,术后 6、12 mo 的柱镜度数较术后早期明显回落,Kmax 也较术前明显下降,这些发现与其他学者的研究结果一致^[11-12]。角膜形态是衡量圆锥角膜进展程度的首要指标^[13],本研究选择 Kmax 作为角膜曲率观察指标,是因为 Kmax 是圆锥角膜诊断中完成期的分级标准之一,可以直接显示圆锥角膜的严重程度,术后 6、12 mo 的 Kmax 较术前显著下降,这表明去上皮快速 CXL 阻止圆锥角膜进展的效果是显著的。但是与 Wollensak 等^[1]的标准去上皮 CXL Dresden 方案比较,后者平均随访时间 2 a 后,70%的患者 Kmax 下降 2.01 D,而本研究中病例随访 1 a 后,Kmax 下降 0.73 D,快速 CXL 的 Kmax 下降幅度低于标准 Dresden 方案^[14]。

CXL 术后角膜最薄点厚度的变化,存在降低和升高两种不同的研究结果,而引起这些差异的原因和机制尚不能完全解释。Chow 等^[15]认为角膜最薄点厚度的变化可能与角膜前基质细胞凋亡导致角膜胶原纤维的压缩和重新排列有关。本研究结果显示术后 1、3、6 mo 的角膜最薄点厚度较术前明显降低,但术后 12 mo 的角膜最薄点厚度与术前无明显差异,说明角膜随着时间延长逐渐自我修复和重塑,角膜最薄点厚度的变化也是可逆的。这一结果与其他学者的研究结果有分歧^[16],可能与样本量大小有关。

为避免紫外线对角膜内皮的损伤,考虑到去除上皮后角膜最薄点厚度仍在 400 μm 以上,本研究中患者角膜最薄点厚度均≥445 μm,术后 1 mo 的角膜内皮细胞计数较术前有统计学意义的减少,这与其他学者的研究结果不同^[17-18],可能与术后观察时间点不同有关。但由于内皮细胞数量仍大于 2 500 cell/mm²,在安全储备范围内,不会影响角膜内皮的正常功能。

手术采用 20%酒精浸泡的化学方法去除中央直径 9 mm 的角膜上皮,在 1 wk 内角膜上皮基本愈合,仅 1 例 2 眼因患有干眼,泪膜不稳定,影响了角膜上皮的修复功能,在 CXL 术后 2 wk 角膜上皮才完全愈合。CXL 术后 haze 大多是一过性改变,通常出现于术后 1-2 mo^[19],在 6-12 mo 消失。Ziaei 等^[20]发现在术后早期,去上皮快速 CXL 比跨上皮 CXL 更容易引起角膜混浊,但差异会在 6 mo 后消失。本研究观察到 haze 在去上皮快速 CXL 术后 1 wk 开始出现,随着时间的延长逐渐减轻,但术后 12 mo 时仍有 7 眼存在轻度 haze。另外 15 眼术后 1 mo 出现角膜基质细线状混浊,这一体征如出现在角膜中央,短期内会对患者的视力产生一定的影响,其中 7 眼术后 3-6 mo 细线状混浊消失,3 眼混浊变淡,5 眼遗留角膜局限云翳和斑翳,但只要不位于视轴区,就不会影响患者的视力。术后 1 wk,1 mo 的眼压明显高于术前,与术后使用糖皮质激素类固醇眼液有关,但眼压均在正常范围内。

综上所述,虽然在去上皮快速 CXL 术后早期,受角膜基质细胞凋亡的影响,角膜基质胶原纤维重新排列,散光度数和角膜曲率暂时升高,角膜最薄点厚度减少,但随着时间的推移,患者 UCVA、BCVA、球镜和柱镜度数、角膜最薄点厚度均保持稳定,角膜曲率出现显著下降,有效地阻止了圆锥角膜的进展,这表明手术对角膜的影响是长期的。有研究显示,去上皮 CXL 的疗效可维持至术后 7 a^[21],因此需要更长的随访时间来观察和评估患者的获益情况。该手术可引起角膜局限混浊和斑翳,角膜内皮细胞数量减少,但对 BCVA 没有影响,安全性较好。本研究的创新点在于提供了去上皮快速 CXL 较大样本的研究结果,对其疗效和安全性进行了较全面的评估,并与其他研究结果进行了比较,对于进一步优化 CXL 治疗参数,获得更好的治疗效果提供了充分的临床数据。不足之处在于观察时间不够长,样本量还不够大,缺乏角膜生物力学参数等指标评估角膜硬度的改善,更大样本更全面的长期随访观察将是本课题研究的远期目标。

利益冲突声明: 本文不存在利益冲突。

作者贡献声明: 鲁静论文选题与修改,初稿撰写;马萍文献检索,数据分析;兰长骏选题指导,论文修改。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

[1] 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.

[2] 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.

[3] 中华医学会眼科学分会眼视光学组, 中国医师协会眼科医师分会眼视光专业委员会, 中国医师协会眼科医师分会屈光手术专业委员会. 中国角膜交联术治疗扩张性角膜疾病专家共识(2023). *中华眼视光学与视觉科学杂志*, 2023,25(12):881-888.

[4] Fantès FE, Hanna KD, Waring GO 3rd, et al. Wound healing after excimer laser keratomileusis (photorefractive keratectomy) in monkeys. *Arch Ophthalmol*, 1990,108(5):665-675.

[5] Chow SSW, Chan TCY, Wong IYH, et al. Early epithelial complications of accelerated trans-epithelial corneal crosslinking in treatment of keratoconus: a case series. *Int Ophthalmol*, 2018,38(6):2635-2638.

[6] Mazzotta C, Raiskup F, Hafezi F, et al. Long term results of accelerated 9 mW corneal crosslinking for early progressive keratoconus: the Siena Eye-Cross Study 2. *Eye Vis*, 2021,8(1):16.

[7] Xanthopoulou K, Milioti G, Daas L, et al. Accelerated corneal crosslinking causes pseudoprogression in keratoconus within the first 6 weeks without affecting posterior corneal curvature. *Eur J Ophthalmol*, 2022,32(5):2565-2576.

[8] 赵宏, 李彩红, 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.

[9] 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 Refract Surg*, 2011,27(6):444-450.

[10] Mazzotta C, Hafezi F, Kymionis G, et al. *In vivo* confocal microscopy after corneal collagen crosslinking. *Ocul Surf*, 2015,13(4):298-314.

[11] 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.

[12] 刘娜, 熊洁, 季红, 等. 去上皮快速角膜胶原交联术对近视眼角膜屈光术后角膜扩张的疗效评估. *中华实验眼科杂志*, 2023,41(3):253-258.

[13] 陈世豪, 李旖旎, 张佳, 等. 高辐照度快速经上皮角膜胶原交联术治疗原发性圆锥角膜. *中华眼视光学与视觉科学杂志*, 2015,17(3):152-155.

[14] Caruso C, D'Andrea L, Troisi M, et al. Corneal collagen cross-linking in patients with keratoconus from the Dresden protocol to customized solutions: theoretical basis. *Int J Ophthalmol*, 2024,17(5):951-962.

[15] Chow VW, Chan TC, Yu M, et al. One-year outcomes of conventional and accelerated collagen crosslinking in progressive keratoconus. *Sci Rep*, 2015,5:14425.

[16] 李彩红, 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.

[17] Moramarco A, Mastrofilippo V, Romano MG, et al. Efficacy and safety of accelerated corneal cross-linking for progressive keratoconus: a 5-year follow-up study. *J Refract Surg*, 2020,36(11):724-730.

[18] Fida A, Humayun S, Fatima I, et al. Safety of high intensity accelerated corneal collagen cross-linking in keratoconus patients on basis of endothelial cell density. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 2018,30(4):501-505.

[19] Omary R, Shehadeh - Mashor R. Late onset of persistent, deepstromal haze after corneal cross-linking in a patient with keratoconus. *Can J Ophthalmol*, 2017,52(2):e81-e83.

[20] Ziaei M, Gokul A, Vellara H, et al. Prospective two year study of changes in corneal density following transepithelial pulsed, epithelium-off continuous and epithelium-off pulsed, corneal crosslinking for keratoconus. *Cont Lens Anterior Eye*, 2020,43(5):458-464.

[21] Shafik Shaheen M, Lolah MM, Piñero DP. The 7-year outcomes of epithelium-off corneal cross-linking in progressive keratoconus. *J Refract Surg*, 2018,34(3):181-186.