·文献综述·

巩膜交联术在近视防控中的研究前景

吴佳丽*,令 倩*,邵 毅

引用:吴佳丽,令倩,邵毅. 巩膜交联术在近视防控中的研究前景. 国际眼科杂志, 2026,26(12):2108-2116.

基金项目:国家自然科学基金项目(No.82460203);国家重点研发项目(No.2025YFA1212700,2025YFA1212702)
作者单位:(200080)中国上海市,上海交通大学医学院附属第一人民医院眼科中心 眼与视光疾病国家临床医学研究中心
*:吴佳丽和令倩对本文贡献一致。
作者简介:吴佳丽,博士,主治医师,研究方向:角膜病与眼科影像学;令倩,硕士,住院医师,研究方向:角膜病与眼科影像学。
通讯作者:邵毅,男,博士,主任医师,博士研究生导师,英国皇家医学会会士,井冈学者,国际眼科协会联合主席,国际智能医学会副主席兼眼科专委会主任委员,中国医药教育协会眼科影像与智能医疗分会主任委员,国际转化医学会眼科专委会主任委员,研究方向:角膜病与眼科影像学. freebee99@163.com
收稿日期: 2026-02-20 修回日期: 2026-10-23

摘要

巩膜交联术(SXL)作为一种通过增强巩膜胶原纤维机械强度以延缓近视进展的技术,在近视防控领域展现出重要潜力。目前,动物实验已证实 SXL 可有效提升豚鼠、兔、猪等模型的巩膜生物力学性能,且显著抑制眼轴异常增长,其作用机制主要基于调控胶原合成与降解相关基因,改善巩膜重塑。现有的研究中,核黄素/紫外线 A 光化学交联及京尼平等化学交联剂注射的方式各有优势,新型递送系统(如集成微针给药、μ-LED 光照及超声调控的无线贴片)进一步实现了精准化、微创化治疗,且巩膜区域特性导致的疗效差异提示个体化治疗的必要性。尽管当前研究面临长期安全性、儿童群体适配性、方案标准化等挑战,但 SXL 为近视(尤其是病理性近视)的防控提供了全新思路,未来通过优化药物递送技术、研发新型器械及无创监测手段,有望推动其临床转化,为控制近视进展、减少并发症提供有效手段。
关键词:巩膜交联术;近视;临床转化
DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2026.12.07

Scleral cross-linking in myopia prevention and control

Wu Jiali*, Ling Qian*, Shao Yi

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No.82460203); National Key Research and Development Program of China (No.2025YFA1212700, 2025YFA1212702)
Department of Ophthalmology, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine; National Clinical Research Center for Ophthalmic and Optometric Diseases, Shanghai 200080, China
* Co-first authors: Wu Jiali and Ling Qian
Correspondence to: Shao Yi. Department of Ophthalmology, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine; National Clinical Research Center for Ophthalmic and Optometric Diseases, Shanghai 200080, China. freebee99@163.com
Received:2026-02-20 Accepted:2026-10-23

Abstract

• Scleral cross-linking (SXL), a technique that enhances the mechanical strength of scleral collagen fibers to slow myopia progression, has shown considerable potential in the field of myopia prevention and control. To date, animal studies have demonstrated that SXL can effectively improve the scleral biomechanical properties in guinea pig, rabbit, and porcine models, while significantly inhibiting abnormal axial elongation. Its therapeutic effects are mainly attributed to the regulation of genes involved in collagen synthesis and degradation, thereby improving scleral remodeling. Current approaches include riboflavin/ultraviolet A photochemical cross-linking and chemical cross-linking using agents such asgenipin, each with distinct advantages. Novel delivery systems, including wireless patches integrating microneedle drug delivery, μ-LED illumination, and ultrasonic regulation, have further enabled more precise and minimally invasive treatment. In addition, variations in treatment efficacy associated with regional characteristics in sclera properties highlight the need for individualized therapeutic strategies. Although several challenges remain, including long-term safety, applicability in pediatric populations, and standardization of protocols, SXL offers a novel approach for myopia control, particularly in pathological myopia. Future advances in drug-delivery technologies, innovative devices, and non-invasive monitoring methods are expected to facilitate its clinical translation and provide an effective strategy for controlling myopia progression and reducing associated complications.
• KEYWORDS: scleral cross-linking; myopia; clinical translation

Citation: Wu JL, Ling Q, Shao Y. Scleral cross-linking in myopia prevention and control. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2026, 26(12):2108-2116.

0 引言

近视已成为全球范围内影响视觉健康的重要公共卫生问题,其中轴性近视因眼轴过度增长导致眼球结构发生不可逆改变,是视网膜脱离、近视性黄斑病变等严重并发症的重要病理基础[1]。越来越多的研究表明,巩膜作为眼球壁的主要支撑组织,其生物力学特性与眼轴增长密切相

关。轴性近视患者的巩膜常表现出胶原结构紊乱,框架结构完整性破坏等异常,导致眼球壁抵抗眼内压的能力下降,进而促进眼轴延长[2-4]。

在此背景下,巩膜交联术(scleral cross-linking, SXL)近年来逐渐成为近视防控领域的研究热点。该技术旨在通过强化巩膜胶原纤维机械强度,提高巩膜生物力学稳定性,从而抑制眼轴异常增长[5]。目前,SXL 已在豚鼠、兔、恒河猴等多种动物模型中开展广泛研究,其安全性和有效性已得到初步验证,为近视防控提供了全新的潜在策略[6-8]。随着新型交联剂、精准递送技术及无创监测手段的发展,SXL 在病理性近视及高度近视防治中的应用潜力受到越来越多关注。

然而,尽管现有研究显示 SXL 具有增强巩膜强度和延缓近视进展的潜力,其长期安全性、最佳治疗方案、适应证选择以及临床转化路径等问题仍存在较大争议。目前尚缺乏针对该领域研究进展的系统梳理与综合分析。因此,本文将围绕 SXL 在近视防控中的研究现状,对其动物实验基础、临床探索进展、技术优化方向及未来研究前景进行综述,以期为该技术的进一步研究和临床转化提供参考。

1 现有研究基础

1.1 动物实验研究 在动物实验领域,SXL 已在豚鼠、兔、猪等多种动物模型中得到广泛验证。根据交联方式不同,现有研究主要分为光化学交联和化学交联两类[9-30],巩膜交联术在近视模型中的研究汇总见表 1。本表总结了不同动物模型中 SXL 对眼轴长度、屈光状态、巩膜生物力学特性、组织学改变及安全性的主要研究结果。

光化学交联主要包括核黄素/紫外线 A(ultraviolet A, UVA)、蓝光-核黄素及玫瑰红-绿光等体系,其通过光敏剂在特定波长照射下产生自由基,促进胶原纤维间形成新的共价交联键,从而增强巩膜生物力学强度。现有研究证实该方法能够提高巩膜机械强度,显著抑制眼轴增长[9,12,14-15,17-19,21,23,25-30]。并可精准调控 *COL1A1*、*MMP2*、*TIMP2* 及 *ACTA2* 等巩膜重塑相关基因的表达,促进胶原合成并抑制其降解,从而从分子层面延缓近视进展[14-15]。其优势在于作用部位明确、交联范围可控,能够实现局部巩膜强化的优势,但其潜在的光毒性及后极部照射的安全性问题仍需进一步评价。

化学交联则主要采用京尼平、羟甲基甘氨酸钠(sodium hydroxymethylglycinate, SMG)等交联剂,通过促进胶原纤维间直接形成化学键以增强巩膜强度[10-11,16,20,22,24]。相比光化学交联,其可经 Tenon 囊下注射实现较大范围的巩膜强化,操作相对简便且无需专用光照设备。然而,其交联范围较难精确控制,且注射操作本身有一定风险。因此,未来需要在统一的生物力学和安全性评价体系下比较不同交联方式,而不能仅依据单项实验的力学增强幅度判断其临床优劣。

从模型选择角度出发,豚鼠、兔和恒河猴各具优势,应根据研究目的进行合理选择。豚鼠模型优势在于近视发展快、实验周期短,适用于近视防控效果初筛,但需关注其眼压异常等副反应。兔模型眼球大、对交联反应良好且安全性较高,是机制探索与剂量优化的理想选择。恒河猴在解剖结构上与人类最接近,临床外推价值最高,但其成本高昂、实验周期长,且存在视网膜损伤的潜在风险,主要用于临床前安全性与长期疗效验证。不同研究中交联效果及安全性结果的差异,除交联方式和剂量外,还可能与动物种属、巩膜厚度、治疗部位及观察时间有关。因此,单一动物模型的阳性结果尚不足以直接推断临床疗效,SXL 的临床前评价应根据研究目的选择模型,并结合不同模型的结果进行综合判断。

然而,巩膜交联技术的应用仍需关注其潜在的风险。已有研究提示化学交联可引发眼压升高及青光眼性视神经损害等不良反应[13,31];Tenon 囊下注射操作也存在脉络膜/视网膜血管误注、眼球穿孔等风险。因此,在临床转化过程中,仍需系统评估不同交联方式的安全阈值、适宜剂量及长期组织学影响,以实现疗效与安全性的最佳平衡。

1.2 临床探索 一项前瞻性观察性临床研究(ChiCTR2100042422)纳入 5 例因病理性近视黄斑病变导致单眼失明的患者,对患眼采用 0.1% 核黄素联合 3.0 mW/cm^2 的照射,持续 30 min。术后 1 a 随访显示,所有患者均未出现炎症反应,证实了该治疗方式初步的可行性和短期安全性。同时,患者视网膜劈裂得到改善,后极部血流呈现轻微改善的趋势,但脉络膜新生血管纤维化及视网膜/脉络膜萎缩状态未发生明显变化[32]。既往研究采用京尼平交联异体巩膜对 32 只近视性牵拉性黄斑病变眼行后巩膜加固术,平均随访 17.80±8.74 mo 发现:眼轴长度较术前显著缩短 1.64±0.85 mm,30 眼(93.75%)黄斑中心凹基本复位,且未观察到视网膜脱离、玻璃体积血等严重并发症[33]。以上研究在临床层面初步验证了巩膜交联的安全性与可行性,为病理性近视患者的治疗提供了新的思路和选择。未来仍需开展更大样本、设置对照组的前瞻性研究,明确不同巩膜强化策略的适用人群及长期获益。

1.3 技术优化方向

1.3.1 非侵入性药物递送 离子导入等非侵入性技术可显著提升核黄素经巩膜的透过率。研究表明,采用 10 mW/cm^2 强度、9 min 照射的离子导入加速巩膜交联治疗,能有效增强目标区域巩膜的生物力学性能,术后各时间点,治疗组的杨氏模量、生理性杨氏模量及极限应力均显著高于未治疗组。更重要的是,术后 3 mo 时,治疗眼与对侧眼的眼轴长度无统计学差异,提示该技术有助于延缓眼轴延长[21]。该方法操作简便、安全性较高,在儿童等需要微创治疗的人群中具有一定应用潜力。

1.3.2 新型递送系统 近年来,多种针对巩膜交联的专用递送装置相继开发。采用 UV-LED 联合光纤导光及局部核黄素递送的双通道系统,可提高巩膜交联效率,在兔模型中表现出更高的巩膜弹性模量和交联程度[34]。此外,无线贴片系统整合微针递送、μ-LED 照射及柔性电子器件,实现了药物递送与光照的一体化。在兔模型中,该系统可缩短眼轴约 1.22 mm,并将巩膜强度增强约 387%[35]。此类微创递送系统通过整合药物递送与能量传导,实现了巩膜强化的精准化与高效化,但其技术复杂度高可能导致治疗费用昂贵,进一步限制其临床应用,更适合为传统方法无效的患者提供突破性的解决方案。

1.3.3 无创监测技术 光学相干弹性成像(optical coherence elastography, OCE)结合多层弹性波传播模型可实现对不同深度交联层的特异性力学表征[36-37]。传统单轴拉伸试验直接测量杨氏模量不同,OCE通过检测组织

国际眼科杂志 2026 年 12 月 第 26 卷 第 12 期 https://www.ijo.cn
电话:029-82245172 85205906 电子信箱:ijo.2000@163.com

表 1 巩膜交联术在近视模型中的研究汇总

文献	年份	动物模型	分组及干预方案	观察节点	眼轴	屈光度	生物力学	组织学	不良反应
[9]	2016	豚鼠	交联组(CL,n=8):巩膜暴露+核黄素预处理 20 s+UVA 照射 非交联组(NCL,n=8):同 CL 但无 UVA 照射 对照组(n=4):无干预	2、4、6 wk	6 wk 时,NCL 组(14.2±0.3 mm)>CL 组(13.5±0.2 mm)与对照组(13.1±0.2 mm)(P=0.001)	6 wk 时,NCL 组(−8.5±1.2 D)>CL 组(−5.3±0.8 D)、对照组(+1.2±0.5 D)(P=0.001)	极限应力:NCL(1.8±0.3 MPa)<CL(2.7±0.4 MPa)<对照组(3.5±0.5 MPa)(P<0.05) 极限应变:CL(12%±2%)<NCL(15%±3%)<对照组(18%±2%)(P<0.05)	CL 组与对照组巩膜胶原纤维排列致密规则,NCL 组紊乱、间隙增宽	−
[10]	2015	豚鼠	A 组(n=8):空白对照 B 组(n=8):单眼形觉剥夺(FD)21 d C 组(n=11):FD+第 0、7、14 d 行0.5% 京尼平 Tenon 囊下注射(0.10 mL)	3 wk	C 组眼轴增长(7.08→10.73 mm,Δ+3.65 mm)<B 组(P=0.0025)	C 组屈光度(+3.75→+2.23 D)正常,与 B 组差异显著(P<0.0001)	极限应力:A 组(0.72±0.30 MPa)、B 组(0.46±0.16 MPa,较 A 组降低 36%,P>0.05)、C 组(0.98±0.19 MPa,较 B 组升高 113%,P=0.0089) 杨氏模量:A 组(4.52±1.99 MPa)、B 组(2.17±0.75 MPa,较 A 组降低 52%,P>0.05)、C 组(7.23±2.36 MPa,较 B 组升高 233%,P=0.0024)	巩膜厚度:三组差异无统计学意义(A 组:0.16±0.05 mm;B 组:0.13±0.05 mm;C 组:0.17±0.04 mm)	−
[11]	2023	豚鼠	京尼平胶原交联(collagen cross-linking,CXL)组(n=12):形觉剥夺(FD)+Tenon 囊下注射 0.5% 京尼平 对照组(n=12):FD+注射 0.9% 生理盐水	3 wk	京尼平 CXL 组(7.95±0.18 mm)<对照组(9.03±0.22 mm)	−	−	CXL 组脉络膜血流灌注明显,对照组显著减少	−
[12]	2022	豚鼠	CXL-A 组(n=10):4 周龄右眼 sCXL 后戴−10.00 D 透镜 CXL-B 组(n=10):8 周龄右眼 sCXL 后戴镜 LIM 组(n=10):仅戴镜诱导近视 对照组(n=10):无干预	4、6 wk	6 wk 时,对照组(7.94±0.15 mm)<CXL-A 组(8.10±0.15 mm)<CXL-B 组(8.35±0.12 mm)<透镜诱导性近视(lens-induced myopia,LIM)组(8.54±0.13 mm)	6 wk 时,对照组(1.01±0.99)>CXL-A 组(−1.85±1.05)>CXL-B 组(−4.24±1.03)>LIM 组(−5.40±1.40)	巩膜拉伸强度:对照组(3.20±0.63)<LIM 组(2.78±0.89)<CXL-A 组(4.37±0.35)<CXL-B 组(4.93±0.76) 杨氏模量:LIM 组(3.98±0.50 MPa)<对照组(8.82±3.20 MPa)<CXL-B 组(16.38±0.40 MPa)<CXL-A 组(19.49±1.30 MPa)	CXL-A 组胶原纤维排列较 LIM 组更有序,板层结构部分恢复,无胶原区域减少	−

表 1　巩膜交联术在近视模型中的研究汇总

文献	年份	动物模型	分组及干预方案	观察节点	眼轴	屈光度	生物力学	组织学	不良反应
[13]	2022	豚鼠	FD 组(n= 20)，CXL 组 (n= 20)，FD+CXL 组(n=20)，对照组 (n=20)	术后 3 wk	FD 组 (0.68±0.17 mm) > 对照组 (0. 24 ± 0.09 mm) > FD + CXL 组 (0.14± 0.08 mm) > CXL 组(0.10±0.05 mm)	屈光度：FD 组 (−4.67±1.12 D)< 对照组 (−1.58 ± 0.47 D) < FD + CXL 组 (−0.71 ± 0.66 D) <CXL 组 (0.08±0.63 D)	最大载荷：CXL 组 (2.27−2.46) > 对照组 (1.77 ± 0.27) > FD 组 (1.40±0.10) (P<0.001) 极限应力：CXL 组 (9.70−9.95 MPa) > 对照组 (7.58 ± 0. 81 MPa) > FD 组 (5.97 ± 0.35 MPa) (P<0.001)	各组巩膜面积 (0.23 mm^2) 和厚度 (56 − 57 μm) 无差异；交联组最大延伸率降低约 15%	FD+CXL 组眼压升高至 31. 5 ± 3.6 mmHg，伴杯盘比、环视盘视网膜神经纤维层厚度等异常
[14]	2023	豚鼠	SCXL+LIM 组 (n = 20) : UVA − 核黄素交联后戴 −10 D 透镜 LIM 组 (n = 20) : 仅戴 −10 D 透镜 SCXL 组 (n = 20) : 仅巩膜交联 假手术组 (n = 20)、空白对照组 (n = 20)	−	SCXL + LIM 组眼轴较 LIM 组缩短 0.35 mm (P < 0.05)	SCXL + LIM 组近视屈光度较 LIM 组提高 2.3 D (P<0.01)	−	−	−
[15]	2023	豚鼠	SXL 组 (n = 16) : 巩膜暴露 + 核黄素预处理 10 min + 30 min UVA 照射 LIM 组 (n = 16) : 同 SXL 组但无 UVA 照射 对照组 (n = 16) : 无干预	6 wk	对照组 (7.97 ± 0.12 mm) < SXL 组 (8. 28 ± 0.07 mm) < LIM 组 (8. 50 ± 0.06 mm)	对照组 (+ 1. 08 ± 1.15 D) >SXL 组 (−2.42± 0.58 D) >LIM 组 (−4.38± 0.77 D)	−	颞侧赤道部厚度：LIM 组 (32.17±5.09 μm) < 对照组 (48.66 ± 7.27 μm) <SXL 组 (60.15± 13.20 μm) ；脉络膜厚度：LIM 组 (18. 19 ± 2.10 μm) <SXL 组 (24.39 ± 3.44 μm) < 对照组 (25.42± 2.53 μm)	−
[16]	2016	豚鼠	形觉剥夺近视 (form − deprivation myopia , FDM) 组 (n = 9) : 形觉剥夺近视 FDMG 组 (n = 9) : FDM+0.5 M 甘油醛 Tenon 囊下注射 FDMS 组 (n = 9) : FDM + 生理盐水注射 正常对照组 (n = 9) : 无形觉剥夺	2、4 wk	4 wk 时 FDMG 组眼轴 (7. 84 ± 0.15 mm) 最长，略大于其他组	各组屈光度无显著差异	FDMG 组应力值和杨氏模量显著高于其他组 (均 P<0.01)	FDMG 组和 FDMS 组注射区域巩膜表层有轻度炎症或出血；FDMG 组 Tenon 囊致密规则，与巩膜黏连，无瘢痕	−
[17]	2021	豚鼠	NOR 组 (n = 7) : 正常对照 FDM 组 (n = 7) : 形觉剥夺 NOR+CL 组 (n = 5) : 正常 + 核黄素/UVA 交联 FDM+CL 组 (n = 6) : FDM + 核黄素/UVA 交联	1−4 wk	FDM+CL 组眼轴增长 (0. 11 ± 0.05 mm) < FDM 组 (0. 29 ± 0.07 mm)	FDM+CL 组近视进展 (−1.63± 0.41 D) <FDM 组 (−2.93±0.56 D)	极限应力：FDM + CL 组 (1.19± 0. 56) > FDM 组 (−0.38±0.51) 弹性模量：FDM + CL 组 (3.25±1.43 MPa) >FDM 组 (−0.14±1.71 MPa)	交联处理无明显组织损伤	−

Int Eye Sci, Vol.26, No.12 Dec. 2026　https://www.ijo.cn
Tel:029-82245172　85205906　Email:ijo.2000@163.com

表 1 巩膜交联术在近视模型中的研究汇总

文献	年份	动物模型	分组及干预方案	观察节点	眼轴	屈光度	生物力学	组织学	不良反应
[18]	2023	豚鼠	CXL 组(n = 30):右眼 0.1% 核黄素 / UVA 交联(365 nm,3 mW/cm^2,30 min) LIM 组(n=30):右眼戴负透镜 6 wk 对照组(n=30):无处理	2 wk	-	-	弹性参数 E∞:LIM 组(127.54±22.35) > CXL 组(104.15±27.81)、对照组(107.85±31.24) 黏度参数 μ:CXL 组(269.04±71.87) > LIM 组(219.00±106.33) > 对照组(144.41±70.81)	-	-
[19]	2014	兔	实验组(n=11):行巩膜交联 对照组(n=11):未交联	55 d	对照组眼轴增幅(5.19±0.85 mm) > 实验组(3.61±0.76 mm)	-	-	-	-
[20]	2023	兔	新西兰白兔组(n=5):40 mM SMG 溶液赤道后 Tenon 囊下注射,2 wk 内 5 次 荷兰带纹兔组(n=6):高黏度配方单次注射	5-6 wk	第 5 wk 实验眼轴增长(1.05±0.05 mm) < 对照眼(1.19±0.05 mm)(P=0.018)	-	-	-	注射即刻眼压升高(≤30 min)
[21]	2017	兔	i-ASXL 处理组:右眼行 360°结膜环切+离子导入加速核黄/UVA 巩膜胶原交联手术单纯手术;按术后 1、10 d,1、3 mo 各平均分为 4 组,每组 n=12 对照组(近视未交联组):右眼仅行 360°结膜环切,不做交联照射;按术后 1、10 d,1、3 mo 各平均分为 4 组,每组 n=12	1、10 d,1、3 mo	1 mo 后眼轴异常增长抑制率 78%;3 mo 时近乎停滞(ΔAL<0.05 mm)	-	极限应力提升 2.1 倍(P<0.01);杨氏模量增加 3.3 倍(P<0.001);效果持续 3 mo	电镜显示成纤维细胞胶原合成活性增强 3 倍	-
[22]	2019	兔	交联组(CL,n=6):戴-8.00 D 镜 2 wk+Tenon 囊下注射 0.15 mL 0.5 M 甘油醛 非交联组(NCL,n=5):仅戴-8.00 D镜 空白对照组(n=5):无干预	1、2 wk	眼轴增幅:NCL 组(+0.87 mm) > CL 组(+0.42 mm)、对照组(+0.44 mm)	-	极限应力:CL 组(28.69±7.52 MPa) > 对照组(20.48±2.35 MPa) > NCL 组(13.53±1.60 MPa) 杨氏模量:CL 组(1.74±0.53 MPa) > 对照组(0.99±0.14 MPa) > NCL 组(0.47±0.19 MPa)	交联组巩膜基质出现 > 240 nm 胶原纤维(其他组无)	-
[23]	2021	兔	A 组(n=12):左眼 3.0 mW/cm^2 UVA 照射 30 min B 组(n=12):左眼 10.0 mW/cm^2 UVA 照射 9 min(均联合核黄素)	-	-	-	E∞、E0、μ 均为实验组 > 对照组(A、B 组趋势一致)	-	-

表 1　巩膜交联术在近视模型中的研究汇总

文献	年份	动物模型	分组及干预方案	观察节点	眼轴	屈光度	生物力学	组织学	不良反应
[24]	2023	兔	右眼(n=16)：处理组，Tenon 囊下注射 2 mL 1 U/mL 微生物转谷氨酰胺酶(microbial transglutaminases，mTGases)溶液 左眼(n=16)：对照组，注射 2 mL 磷酸盐缓冲液	2 wk	-	-	-	胶原纤维直径：处理组内、中、外层胶原纤维直径均大于对照组；无细胞凋亡及组织损伤	-
[25]	2024	兔	玫瑰红-绿光交联(rose bengal-green light cross-linking，RGX)组(n=12)：玫瑰红-绿光处理 核黄素/UVA 交联(riboflavin/UVA cross-linking，UVX)组(n=10)：核黄素/UVA 处理 水合-RGX 组(n=10)、水合-UVX 组(n=8)	-	-	-	拉伸强度：RGX 组(209±124 kPa)较未处理组(60±46 kPa)高 247%；UVX 组(321±117 kPa)较未处理组(148±78 kPa)高 117% 杨氏模量：UVX 组(15.0±2.4 MPa)>RGX 组(9.5±4.5 MPa)>未处理组(4.1-7.9 MPa)	-	-
[26]	2021	恒河猴	未明确分组，核心为巩膜交联干预	1 a	-	-	杨氏模量提高 2.1 倍(P<0.01)	视网膜、脉络膜厚度及视网膜电图参数与对照眼无差异(P>0.05)	电镜发现实验眼视网膜细胞凋亡及超微结构损伤
[27]	2022	恒河猴	A 组(n=8)：单象限蓝光-核黄素巩膜交联 B 组(n=6)：双象限蓝光-核黄素巩膜交联	1 wk，1、3 mo	-	-	-	-	每组分为实验眼和对照眼，实验眼(右眼)与对照眼(左眼)眼压和眼脉搏振幅无显著差异(P>0.05)
[28]	2019	恒河猴	A 组(n=5)：右眼 1 象限照射，左眼对照 B 组(n=5)：右眼 2 象限+左眼 1 象限照射 C 组(n=5)：右眼 2 象限照射，左眼对照(均为蓝光-核黄素交联)	术后 1 wk，1、3、6 mo	-	-	-	各组实验眼与对照眼视网膜厚度、浅层毛细血管丛密度及脉络膜厚度无差异；A、C 组实验组闪光视网膜电图(flash Electroretinogram，f-ERG)参数 1 wk 下降(P<0.05)，1 mo 恢复	透射电镜显示蓝光巩膜交联术(SXL)后 1 wk 视网膜层可逆性超微结构损伤(线粒体肿胀等)
[29]	2020	恒河猴	颞上方赤道部巩膜行核黄素/UVA-CXL 处理	术后 1 wk，1、3、6、12 mo	-	-	-	H&E 和 TUNEL 染色显示 CXL 眼与对照眼无差异(P>0.05)，无视网膜损伤	-
[30]	2024	猪	实验组(n=20)：后部巩膜核黄素/UVA 交联 对照组(n=20)：无处理	-	-	-	对照组 K50(0.00812±0.03)>实验组(0.00552±0.027)	-	-

注：-表示研究未报告相应指标。

Int Eye Sci, Vol.26, No.12 Dec. 2026　https://www.ijo.cn
Tel:029-82245172　85205906　Email:ijo.2000@163.com

表面弹性波传播速度间接反映组织力学特性,具有无创、实时监测的优势,可用于动态评价交联效果及优化治疗参数[36]。

综上,药物递送技术的优化、新型器械的研发及无创监测手段的突破,共同推动了巩膜交联技术向更安全、高效、精准的方向发展,为其从基础研究向临床转化奠定了重要基础。

2 研究前景与挑战

2.1 潜在优势

2.1.1 病理性近视干预 病理性近视的核心病理特征是巩膜胶原重塑异常导致的眼球壁进行性薄弱,眼轴过度延长伴随后极部巩膜显著变薄,甚至形成后巩膜葡萄肿,进而引发黄斑劈裂、脉络膜新生血管、视网膜脱离等严重并发症[4,38]。传统干预手段多针对并发症处理,难以阻止巩膜结构的持续恶化。而 SXL 通过增强巩膜胶原交联密度、提升生物力学强度,可直接针对病理性近视的巩膜重塑过程。

对于巩膜变薄患者,SXL 能通过物理或化学交联强化现存胶原纤维网络,增加巩膜抗拉伸能力,延缓眼球壁进一步扩张;针对后巩膜葡萄肿,可通过精准强化后极部薄弱区域的巩膜,减少局部膨出进展,降低黄斑区组织牵拉风险。

2.1.2 微创化发展 随着药物递送技术的发展,微针等微创递送方式进一步提高了 SXL 的可操作性。研究显示,微针可实现核黄素经巩膜快速、均匀递送,荧光染色证实其能够准确到达目标组织,且未发现明显脉络膜或视网膜损伤[35]。该技术有望降低手术创伤,提高治疗的安全性和重复性。

2.2 关键挑战

2.2.1 长期安全性 长期随访研究为 SXL 的安全性提供了重要参考。一项针对恒河猴 14 眼的研究显示,对颞上赤道部巩膜实施蓝光介导的交联治疗随访 1 a,发现治疗眼巩膜胶原纤维排列更致密,生物力学性能显著增强,证实其长期结构强化效应和安全性[29]。

然而,也有研究揭示尽管实验眼与对照眼在视网膜厚度、脉络膜厚度、浅层血管密度及 f-ERG 等宏观功能指标上无显著差异,但微观层面观察到实验眼视网膜存在凋亡细胞及超微结构改变[26]。这一发现提示,常规影像和功能检查可能难以完全反映早期或亚临床损伤;SXL 诱导的光化学反应产生的活性氧及光能量仍可能对邻近视网膜组织造成潜在损伤,不能仅依据动物组织学改变直接推断临床风险。未来需要建立结构、功能及分子生物学相结合的长期安全性评价体系,明确不同损伤指标之间的关系及其临床意义。

虽然目前核黄素/ UVA 的安全参数体系已较为成熟,但由于治疗部位更接近脉络膜和视网膜,特别是后极部,光能量穿透后可能对视网膜色素上皮细胞及光感受器细胞产生累积性影响。因此,不同光源类型、波长、照射强度、照射时间及治疗范围对视网膜组织的安全阈值仍需进一步明确。儿童视网膜和脉络膜仍处于发育阶段,对光损伤及氧化应激可能更敏感,且长期生长发育过程中可能存在累积效应。因此,其安全性评价标准不宜简单沿用成人数据,临床转化前应进行独立的剂量-安全性研究。

未来除关注巩膜强化效果外,还应联合光学相干断层扫描及视网膜电图等多维度评价手段,对视网膜结构、微循环及视觉功能进行长期动态监测,随访时间不少于2 a,以全面评估 SXL 对眼后节组织的长期影响。

2.2.2 疗效区域特性 SXL 的疗效存在显著的区域差异。一项针对 15 具人类尸体眼球的研究显示,在对后极部和赤道部巩膜的上外侧、上内侧、下外侧、下内侧象限进行紫外线-核黄素交联处理后,力学测试发现杨氏模量(YM)的提升存在明显区域分化:赤道部整体 YM 增幅显著高于后极部($P<0.001$),且外侧象限表现出最强的交联效应[39]。这一发现提示,SXL 的治疗效果不仅取决于交联方式和能量参数,还受巩膜区域结构特征及近视病理类型的影响。轴性近视的主要特征是眼轴进行性延长,巩膜扩张首先表现为赤道部和后极部生物力学稳定性的下降,因此对于进展性轴性近视患者,选择性强化赤道部巩膜可能更有利于提高眼球整体抗扩张能力,从而减缓眼轴的纵向增长;对于高度近视患者,由于后极部巩膜变薄及生物力学减弱更为明显,可考虑在赤道部强化的基础上进一步加强后极部巩膜,以提高后极部结构稳定性。

因此,未来 SXL 应根据不同近视表型和病变部位实施区域化、个体化的治疗策略。如何根据眼轴增长模式、后极部形态学改变及巩膜生物力学特征确定最佳交联区域、范围和剂量,将成为推动 SXL 精准治疗的重要研究方向。

2.2.3 标准化方案 研究对比玫瑰红/绿光(RGX,532 nm 绿光,80 J/cm^2)与核黄素/紫外光(UVX,365 nm 紫外光,5.4 J/cm^2)两种方案发现:RGX 组的杨氏模量提升 132%(9.5±4.5 MPa *vs* 4.1±2.2 MPa),显著高于 UVX 组;同时,RGX 组的巩膜膨胀率降低 11%,提示其在维持巩膜稳定性方面更具优势。该结果表明,RGX 方案在力学增强效果上优于传统 UVX 方案,为标准化交联方案的选择提供了实验依据[25]。不同交联方案的力学增强效果存在差异,为标准化治疗方案的制定提供了参考。

3 未来方向

综上,SXL 从动物研究向临床应用的转化仍面临多重核心挑战,这些挑战也明确了未来研究的关键方向:(1)目前 SXL 的安全性评估多集中于短期的宏观指标(如巩膜厚度、眼压、视觉电生理),缺乏长期安全性评估,且现有的动物实验已明确提示潜在风险,因此未来仍需进一步探索光照波长、强度、持续时间等参数的安全阈值,尤其需避免蓝光等短波长光源对视网膜的光毒性损伤;结合透射电镜等技术,追踪术后 1 a 以上视网膜、脉络膜的细胞层面变化,验证损伤是否具有可逆性或累积性;(2)近视眼轴增长主要发生在后极部。如何在不损伤视神经和重要血管的情况下,安全、精准、均匀地进行交联是技术上的巨大难题。因此,开发可靠的微创递送技术是 SXL 实现临床转化的关键。

近年来后巩膜加固术(posterior scleral reinforcement, PSR)在病理性近视治疗中的应用再次受到关注。已有研究显示交联异体巩膜作为后巩膜加固材料可改善黄斑解剖结构并控制眼轴增长,提示巩膜强化策略具有一定临床

价值。然而,PSR 属于侵入性手术,操作复杂且个体差异较大。相比之下,SXL 能够增强原位巩膜的生物力学强度,微创且无需植入材料。因此,未来值得进一步探索 SXL 与 PSR 之间的关系,如 SXL 作为 PSR 的辅助强化手段,或用于病理性近视早期阶段以延缓疾病进展,减少部分患者接受 PSR 的需求。未来可通过分层临床研究比较两种策略在不同病理阶段的获益来进一步明确两者的临床定位。

儿童作为近视的高发人群,其视网膜仍处于发育阶段,对光损伤的敏感性可能更高,且眼球仍处于生理性生长过程,SXL 的干预可能影响巩膜正常发育节律,因此 SXL 临床应用于儿童近视防控时,需建立更严格的安全评估标准。未来临床研究宜采取循序渐进的策略,以安全性为主要终点,采用年龄递增和剂量递增设计,逐步明确不同交联剂浓度、照射能量及治疗范围的安全性。同时,应建立长期随访体系,结合眼轴长度、屈光状态、光学相干断层扫描、f-ERG 等指标,持续评价儿童眼球发育及视觉功能变化,随访时间建议不少于 2 a。

4 小结

巩膜交联术作为一种针对近视核心病理机制的创新技术,目前已经过较为充分的动物实验验证,进入临床探索阶段。现有研究表明,SXL 可增强巩膜胶原交联、改善巩膜生物力学性能,抑制眼轴延长;新型递送技术的发展进一步提高了治疗的精准性和可操作性。然而,目前临床证据仍主要来源于小样本、短期研究,其长期安全性、持续疗效及最佳治疗方案尚缺乏充分证据。未来应开展多中心、大样本、长期随访的临床试验,系统评估不同交联方案在各类近视人群中的安全性与有效性,建立标准化治疗规范;同时需持续探索更精准、微创的技术路径,为 SXL 的临床应用提供循证依据。

利益冲突声明:本文不存在利益冲突。
作者贡献声明:吴佳丽论文选题与修改,初稿撰写;令倩文献检索;邵毅选题指导,论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

[1] Haarman AEG, Enthoven CA, Tideman JWL, et al. The complications of myopia: a review and meta-analysis. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2020,61(4):49.
[2] Markov PP, Ashkan E, Pijanka JK, et al. Bulk changes in posterior scleral collagen microstructure in human high myopia. Mol Vis, 2018, 24:818-833.
[3] Zi YX, Deng Y, Zhao JR, et al. Morphologic and biochemical changes in the retina and sclera induced by form deprivation high myopia in guinea pigs. BMC Ophthalmol, 2020,20(1):105.
[4] McBrien NA, Cornell LM, Gentle A. Structural and ultrastructural changes to the sclera in a mammalian model of high myopia. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2001,42(10):2179-2187.
[5] Blackburn BJ, Rollins AM, Dupps WJ Jr. Biomechanics of ophthalmic crosslinking. Transl Vis Sci Technol, 2021,10(5):8.
[6] Kamaev P, Friedman MD, Sherr E, et al. Photochemical kinetics of corneal cross-linking with riboflavin. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2012, 53(4):2360-2367.
[7] Wollensak G, Iomdina E. Long-term biomechanical properties after collagen crosslinking of sclera using glyceraldehyde. Acta Ophthalmol, 2008,86(8):887-893.
[8] Wollensak G, Iomdina E. Crosslinking of scleral collagen in the rabbit using glyceraldehyde. J Cataract Refract Surg, 2008, 34(4): 651-656.
[9] Liu S, Li SJ, Wang BJ, et al. Scleral cross-linking using riboflavin UVA irradiation for the prevention of myopia progression in a guinea pig model: blocked axial extension and altered scleral microstructure. PLoS One, 2016,11:e0165792.
[10] Wang MM, Corpuz CC. Effects of scleral cross-linking using genipin on the process of form-deprivation myopia in the guinea pig: a randomized controlled experimental study. BMC Ophthalmol, 2015,15: 89.
[11] Guo ZQ, Wei ZY, Tong Y, et al. Efficacy and safety evaluation of scleral cross-linking using genipin in the treatment of juvenile guinea pigs with high myopia. J Ocul Pharmacol Ther, 2023,39(9):643-652.
[12] Lai LB, Lv XT, Wu XW, et al. Comparing the differences in slowing myopia progression by riboflavin/ultraviolet a scleral cross-linking before and after lens-induced myopia in guinea pigs. Curr Eye Res, 2022,47(4):531-539.
[13] Guo L, Hua R, Zhang XX, et al. Scleral cross-linking in form-deprivation myopic guinea pig eyes leads to glaucomatous changes. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2022,63(5):24.
[14] Xu YS, Lai LB, Chen Z, et al. Scleral remolding-related gene expression after scleral collagen cross-linking using ultraviolet a and riboflavin in myopic guinea pig model. Curr Eye Res, 2023,48(4): 392-401.
[15] Lv XT, Lai LB, Xu YS, et al. Effects of riboflavin/ultraviolet-a scleral collagen cross-linking on regional scleral thickness and expression of MMP-2 and MT1-MMP in myopic guinea pigs. PLoS One, 2023, 18(1):e0279111.
[16] Chu YH, Cheng ZH, Liu J, et al. The effects of scleral collagen cross-linking using glyceraldehyde on the progression of form-deprived myopia in guinea pigs. J Ophthalmol, 2016,2016:3526153.
[17] Han D, He MN, Zhu Y, et al. Protective effects of riboflavin-UVA-mediated posterior sclera collagen cross-linking in a guinea pig model of form-deprived myopia. Int J Ophthalmol, 2021,14(3): 333-340.
[18] Chen Z, Lv XT, Lai LB, et al. Effects of riboflavin/ultraviolet-a (UVA) scleral crosslinking on the mechanical behavior of the scleral fibroblasts of lens-induced myopia guinea pigs. Exp Eye Res, 2023, 235:109618.
[19] Dotan A, Kremer I, Livnat T, et al. Scleral cross-linking using riboflavin and ultraviolet-a radiation for prevention of progressive myopia in a rabbit model. Exp Eye Res, 2014,127:190-195.
[20] Hoang QV, Wen Q, Paik DC, et al. Scleral growth stunting *via* sub-Tenon injection of cross-linking solutions in live rabbits. Br J Ophthalmol, 2023,107(6):889-894.
[21] Rong S, Wang CY, Han BY, et al. Iontophoresis-assisted accelerated riboflavin/ultraviolet A scleral cross-linking: a potential treatment for pathologic myopia. Exp Eye Res, 2017,162:37-47.
[22] Lin X, Naidu RK, Dai JH, et al. Scleral cross-linking using glyceraldehyde for the prevention of axial elongation in the rabbit: blocked axial elongation and altered scleral microstructure. Curr Eye Res, 2019,44(2):162-171.
[23] Chen BY, Li XN, Sun YH, et al. Study of the effects of rabbit scleral fibroblasts on cellular biomechanical properties and MMP-2 expression using two modes of riboflavin/ultraviolet A wave collagen cross-linking. Exp Eye Res, 2021,212:108695.
[24] Sun XN, Yan XM, Chen D, et al. Efficacy and safety of microbial transglutaminase-induced scleral stiffening *in vivo*. Exp Eye Res, 2023, 227:109387.

[25] Villegas L, Germann JA, Marcos S. Effects of different scleral photo-crosslinking modalities on scleral stiffness and hydration. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2024,65(8):8.
[26] Li Y, Zhang FJ, Sun MS, et al. Safety and long-term scleral biomechanical stability of Rhesus Eyes after scleral cross-linking by blue light. Curr Eye Res, 2021,46(7):1061-1070.
[27] Liu C, Li Y, Wang MM, et al. Changes in intraocular pressure and ocular pulse amplitude of Rhesus macaques after blue light scleral cross-linking. BMC Ophthalmol, 2022,22(1):87.
[28] Li Y, Liu C, Sun MS, et al. Ocular safety evaluation of blue light scleral cross-linking *in vivo* in Rhesus macaques. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol, 2019,257(7):1435-1442.
[29] Sun MS, Zhang FJ, Li Y, et al. Evaluation of the safety and long-term scleral biomechanical stability of UVA cross-linking on scleral collagen in Rhesus Monkeys. J Refract Surg, 2020,36(10):696-702.
[30] Klados NE, Modatsos E, Karamaounas A, et al. Experimental evaluation of ocular rigidity and pressure-volume relationship after ex-vivo scleral cross-linking with riboflavin and ultraviolet a in porcine eyes. Cureus, 2024,16(12):e75667.
[31] Kimball EC, Nguyen C, Steinhart MR, et al. Experimental scleral cross-linking increases glaucoma damage in a mouse model. Exp Eye Res, 2014,128:129-140.
[32] Li Y, Qi Y, Sun MS, et al. Clinical feasibility and safety of scleral collagen cross-linking by riboflavin and ultraviolet a in pathological myopia blindness: a pilot study. Ophthalmol Ther, 2023, 12(2): 853-866.
[33] He Q, Wang X, Shi QH, et al. Posterior scleral reinforcement for the treatment of myopic traction maculopathy. BMC Ophthalmol, 2022, 22(1):273.
[34] Iomdina EN, Tarutta EP, Semchishen VA, et al. Experimental realization of minimally invasive techniques of scleral collagen cross-linking. Vestn Oftalmol, 2016,132(6):49.
[35] Zhong TY, Yi HJ, Gou JC, et al. A wireless battery-free eye modulation patch for high myopia therapy. Nat Commun, 2024,15:1766.
[36] Pitre JJ, Kirby MA, Li DS, et al. Nearly-incompressible transverse isotropy (NITI) of Cornea elasticity: model and experiments with acoustic micro-tapping OCE. Sci Rep, 2020,10:12983.
[37] Regnault G, Kirby MA, Wang RK, et al. Possible depth-resolved reconstruction of shear moduli in the Cornea following collagen crosslinking (CXL) with optical coherence tomography and elastography. Biomed Opt Express, 2023,14(9):5005-5021.
[38] Ohno-Matsui K, Jonas JB. Posterior staphyloma in pathologic myopia. Prog Retin Eye Res, 2019,70:99-109.
[39] Wang MM, Zhang FJ, Qian XQ, et al. Regional Biomechanical properties of human sclera after cross-linking by riboflavin/ultraviolet A. J Refract Surg, 2012,28(10):723-728.