

引用本文: 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. DOI: 10.3760/cma.j.cn115909-20231106-00176.

## ·专家共识·Consensus·

# 中国角膜交联术治疗扩张性角膜疾病专家共识(2023)

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

通信作者: 吕帆 (ORCID: 0000-0002-5262-8110), Email: lufan62@mail.eye.ac.cn; 王雁 (ORCID: 0000-0002-1257-6635), Email: wangyan7143@vip.sina.com

**关键词:** 角膜交联术; 圆锥角膜; 扩张性角膜疾病; 治疗性

**基金项目:** 浙江省重点研发计划项目 (2021C03102); 浙江省自然科学基金项目 (LY20H120005)

**注册号:** 国际实践指南注册认证 (PREPARE-2023CN111)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115909-20231106-00176

## Consensus on the Corneal Cross-Linking in the Treatment of Corneal Ectasia Disease in China (2023)

Optometry Group of Ophthalmology Branch of Chinese Medical Association; Ophthalmology and Optometry Committee of Ophthalmologist Association of Chinese Doctor Association; Refractive Surgery Group of Ophthalmologist Association of Chinese Doctor Association

**Key words:** corneal cross-linking; keratoconus; corneal ectasia disease; therapeutic

**Fundings:** Key Research and Development Program of Zhejiang Province (2021C03102); Zhejiang Provincial Natural Science Foundation of China (LY20H120005)

**Registration number:** International Practice Guidelines Registry (PREPARE-2023CN111)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115909-20231106-00176

角膜交联术 (Corneal cross-linking, CXL)<sup>[1]</sup>以核黄素 (维生素B<sub>2</sub>) 作为光敏剂, 应用紫外线A (Ultraviolet A, UVA) 照射角膜 (含扩张区域), 诱导角膜基质内部结构形成光化学交联, 从而提高角膜生物力学性能。治疗性CXL能够有效阻止或延缓角膜扩张的进展, 主要用于治疗圆锥角膜 (Keratoconus, KC)、角膜屈光手术后继发角膜扩张等扩张性角膜疾病, 近年来已在国内外临床上逐步推广并具有广泛开展的趋势, 为了规范CXL的临床应用, 保障医疗质量和医疗安全, 结合中国实际情况, 经过充分讨论达成以下共识, 以供临床医师参考使用。

## 1 适用范围

本共识适用于全国各级具有资质的医疗单位开展的角膜交联术。

## 2 规范性引用文件

①《医院消毒卫生标准》(GB15982); ②《医务人员手卫生规范》(WS/T 313); ③卫生部《消毒技术规范》(2002年版)。

以上注明时间的引用文件, 仅该时间对应的版本适用于本共识; 未注明时间的引用文件, 其最新版本 (包括所有的修改单) 适用于本共识。

## 3 角膜交联术一般要求

### 3.1 环境要求

3.1.1 手术时手术室内洁净度应符合《消毒技术规范》和GB15982中的Ⅱ类环境手术室空气消毒净化要求。

3.1.2 手术室空间和温湿度应符合所用UVA照射仪要求的技术参数。

3.1.3 如术中用到准分子激光机, 手术室空间和温湿度应符合所用激光机要求的技术参数。

### 3.2 设备要求

3.2.1 所有设备应通过国家食品药品监督管理局对医疗器械注册证进行审批所需的注册检测, 并取得相关证书。

3.2.2 必需检查设备 ①远、近视力表; ②裂隙灯显微镜; ③眼底检查设备 (直接和间接检眼镜等);

④眼压计(仪);⑤主、客观验光设备;⑥角膜地形图仪或眼前节分析系统(可检测角膜前、后表面形态及厚度);⑦角膜厚度测量仪;⑧角膜内皮镜。

3.2.3 辅助检查设备(若有条件,建议配备) ①角膜生物力学测量仪;②眼前节和眼后节光学相干断层扫描仪(OCT);③波前像差仪;④眼轴测量仪;⑤对比敏感度仪;⑥其他视觉质量分析仪;⑦角膜共聚焦显微镜。

### 3.3 人员要求

3.3.1 手术医师 应持有中华人民共和国医师资格证书、医师执业证书的眼科(眼耳鼻咽喉科)专业的医师,经过培训合格,具备独立开展角膜显微手术的能力。

3.3.2 门诊医师 应持有中华人民共和国医师资格证书、医师执业证书的眼科(眼耳鼻咽喉科)专业的医师。

3.3.3 护士 应持有中华人民共和国护士资格证书、执业证书。

3.3.4 设备操作人员 应经培训能熟练掌握仪器的性能与操作。

## 4 术前评估

### 4.1 病史

应询问患者以下情况:①主观症状,如有无视力下降、眩光或重影加重等眼部不适;②眼部疾病史及眼部手术史;③屈光不正及矫正史(包括是否配戴角膜接触镜及种类),屈光度数稳定情况;④个人史(妊娠等);⑤全身病史(包括是否存在未能控制的精神疾病、甲状腺功能障碍<sup>[2-3]</sup>)及手术史;⑥用药史、药物不良反应史;⑦过敏史;⑧习惯性揉眼史;⑨家族史;⑩养宠物史;⑪职业、生活及用眼习惯等。

### 4.2 角膜接触镜配戴评估和处置措施

常戴角膜接触镜的患者如立即手术,可能影响术后CXL疗效的评估,故对于此类患者宜采取以下措施:①术前宜停戴软性球面角膜接触镜不少于1周,停戴软性散光角膜接触镜及硬性透氧性角膜接触镜不少于3周,停戴角膜塑形镜不少于3个月(视患者配戴角膜接触镜时间可适当延长停戴时间)。停戴时间满足后重新测量和评估患者角膜地形图,再行手术。②如临床证据显示患者角膜扩张

进展速度显著,角膜接触镜停戴时间不足时也可尽早手术。

### 4.3 常规术前检查

①裸眼远视力,必要时查裸眼近视力;②主、客观验光及最佳矫正视力;③眼压;④眼位及眼球运动;⑤外眼及眼前节检查;⑥角膜厚度;⑦角膜地形图(包括角膜前、后表面形态及厚度);⑧后极及周边眼底;⑨角膜内皮情况。

### 4.4 其他检查

如具备相关条件,宜做下列检查:①角膜生物力学;②OCT(包括角膜厚度及角膜上皮厚度);③波前像差;④对比敏感度及眩光等视觉质量相关检查;⑤眼轴;⑥泪液功能;⑦角膜共聚焦显微镜。

## 5 手术适应证

### 5.1 圆锥角膜<sup>[4]</sup>

主诉和(或)客观随访检查提示KC进展的成年人可考虑给予CXL治疗,青少年和儿童一旦确诊为KC,建议尽早给予CXL治疗。

临床进展的指征<sup>[5-7]</sup>(至少出现下述2项指标的改变,指标随时间渐进性加重,且变化值需要大于仪器测量误差范围):①角膜前表面渐进性变陡:1年内角膜前表面最大曲率值(Kmax)增加 $\geq 1$  D。②角膜后表面渐进性变陡。③角膜厚度逐渐变薄(例如1年内中央角膜厚度减少2%)和(或)角膜厚度从周边到最薄点的变化速率增加。

### 5.2 角膜屈光手术后继发角膜扩张<sup>[4-5]</sup>

角膜屈光手术后发生的角膜扩张应视为进展期扩张,确诊后应及时给予CXL治疗。

### 5.3 透明性边缘性角膜变性<sup>[4]</sup>

## 6 手术禁忌证

### 6.1 绝对禁忌证

①严重的角膜混浊或瘢痕;②存在活动性眼部病变或感染(感染性角膜炎适用交联CXL治疗的患者除外);③未控制的严重系统性结缔组织疾病和自身免疫性疾病;④全身感染性疾病;⑤对手术药物成分过敏者。

## 6.2 相对禁忌证

①角膜基质最薄点厚度 $<400\ \mu\text{m}$ 。UVA照射可能会损伤角膜内皮。建议选择使用低渗核黄素<sup>[8]</sup>、保留上皮法、降低UVA剂量(如Hafezi等<sup>[9]</sup>提出的Sub400方案)或增加角膜厚度(如借助角膜接触镜<sup>[10]</sup>或飞秒激光小切口角膜基质透镜取出术中的基质透镜<sup>[11]</sup>)等措施来保护角膜内皮和眼内结构。②有角膜上皮愈合不良病史、倒睫接触角膜、眼睑闭合不全等显著影响角膜上皮愈合的因素者。③单纯疱疹病毒感染史。④中重度干眼。⑤妊娠期、哺乳期。⑥焦虑症、抑郁症等精神疾患(病情已控制)。⑦对手术效果存在不合理期望者。

## 7 手术知情同意

术前应向患者或监护人说明需知情内容,并签署手术知情同意书,知情同意书应包括但不限于以下内容。

### 7.1 手术目的和手术方式

手术目的是为了阻止或延缓角膜扩张。手术方式按是否去除角膜上皮可分为去上皮法CXL和保留上皮法CXL,按UVA辐照度高低可分为标准辐照度CXL和高辐照度CXL。

### 7.2 替代的方法和种类

如果不施行CXL,可保守观察,配戴框架眼镜或角膜接触镜;严重者需施行角膜移植术。

### 7.3 手术局限性

手术并不是为了提高视力,CXL术后角膜扩张可能会继续进展或需再次施行CXL。

### 7.4 可能出现的并发症

## 8 术前准备

①嘱患者手术当日避免眼周及眼部化妆。②根据病情按医嘱执行,术前合理应用抗菌药物,有效预防术后感染。③检查手术室温湿度等环境指标,检查UVA照射仪(需手工校准辐照度的仪器术前先行校准),如术中用到准分子激光机,应在术前检查并校准准分子激光机。④手术应在无菌条件下进行,患者眼周皮肤、结膜囊的消毒应符合

《消毒技术规范》的规定,手术医师手消毒应符合WS/T 313中的外科手消毒原则。⑤所有手术器械应灭菌。⑥术前应核对患者信息和手术参数,包括患者姓名、出生日期、病案号、眼别、术式、核黄素种类和渗透时间、UVA辐照度和照射时长。如术中用到准分子激光机,应同时核对切削模式、屈光度数等。⑦术前宣教,告知患者手术过程中的注意事项及与手术医师的配合方法。

## 9 手术方式

CXL按是否去除角膜上皮可分为去上皮法CXL和保留上皮法CXL。按照UVA照射的辐照度和时长可分为标准辐照度CXL(辐照度 $=3\ \text{mW}/\text{cm}^2$ ,时长 $=30\ \text{min}$ )和高辐照度CXL(辐照度 $>3\ \text{mW}/\text{cm}^2$ ,时长 $<30\ \text{min}$ )。

在标准CXL的基础上,基于Bunsen-Roscoe法则,增加UVA辐照度,保持UVA总剂量(单位: $\text{J}/\text{cm}^2$ )不变,从而减少照射时长,例如可选择 $9\ \text{mW}/\text{cm}^2$ UVA照射 $10\ \text{min}$ 的交联方案。但辐照度越高,交联效率会有所降低,可以酌情增加UVA剂量。CXL各种手术方式见图1。去上皮法和保留上皮法CXL的区别见表1<sup>[12-14]</sup>,标准辐照度和高辐照度CXL的区别见表2<sup>[15-17]</sup>。

## 10 手术过程

### 10.1 去上皮法CXL

①术眼点表面麻醉滴眼液2~3次,每次1滴。

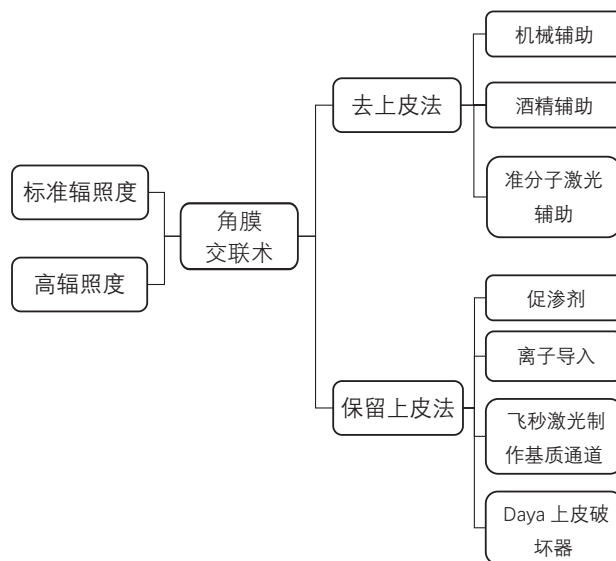


图1. 角膜交联术手术方式



表1. 去上皮法和保留上皮法角膜交联术的区别

| 项目          | 去上皮法 | 保留上皮法 |
|-------------|------|-------|
| 治疗时间        | 较短   | 较长    |
| 上皮愈合时间      | 较长   | 较短    |
| 视力恢复时间      | 较长   | 较短    |
| 角膜神经及基质细胞损伤 | 较多   | 较少    |
| 感染性角膜炎      | 罕见   | 十分罕见  |
| 有效性         | 明确   | 可能较低  |

表2. 同等紫外线剂量下标准辐照度和高辐照度角膜交联术的区别

| 项目    | 标准辐照度                | 高辐照度                  |
|-------|----------------------|-----------------------|
| 辐照度   | 3 mW/cm <sup>2</sup> | >3 mW/cm <sup>2</sup> |
| 照射时间  | 30 min               | <30 min               |
| 患者舒适度 | 较差                   | 较好                    |
| 交联线   | 较深                   | 较浅                    |
| 有效性   | 明确                   | 可能较低                  |

②患者取平卧位,按常规消毒、铺手术巾(必要时粘贴睫毛),开睑器开睑。③去除角膜上皮:可采用机械辅助(刮刀或上皮刷)的方法,或者乙醇辅助(20%乙醇浸泡角膜上皮20 s,待其疏松后再使用刮刀)的方法,或者准分子激光治疗性角膜切削术<sup>[18]</sup>去除角膜中央上皮,直径8~9 mm。④核黄素溶液点眼或浸泡(常用核黄素溶液浓度为0.1%,渗透时间可根据患者渗透情况确定),裂隙灯显微镜钴蓝光窄裂隙光带下观察前房,确定核黄素充分渗透角膜并进入前房(该步骤需关闭术野照明灯,尽量调暗周围室内灯光)。⑤充分冲洗角膜表面多余核黄素溶液,UVA照射角膜中央(光斑覆盖角膜锥顶区域,一般为9 mm),建议UVA剂量为5.4~7.2 J/cm<sup>2</sup>。照射前需测量锥顶区最薄角膜厚度,如不足400 μm,需谨慎施行标准交联方案(3 mW/cm<sup>2</sup>, 30 min)。照射过程中注意保护角膜缘干细胞,可适度润滑防止角膜表面过度干燥。⑥UVA照射结束后,抗菌药物和糖皮质激素滴眼液点眼,戴绷带型角膜接触镜。

## 10.2 保留上皮法CXL

保留上皮法CXL也称为跨上皮法(Transepithelial)CXL。由于核黄素分子不易穿过完整的角膜上皮,需要使用其他技术来促使核黄素渗透进入角膜基质。

10.2.1 促使核黄素进入角膜基质的方法 ①促渗剂点眼:促渗剂能破坏角膜上皮细胞间的紧密连接,增加上皮对核黄素的渗透性。常用促渗剂有苯扎氯铵(BAC)<sup>[19]</sup>、乙二胺四乙酸(EDTA)<sup>[20]</sup>、丁卡因<sup>[21]</sup>等,目前常用核黄素与促渗剂配制的复合制剂。②离子导入<sup>[22-23]</sup>。③飞秒激光制作基质内通道<sup>[24]</sup>。④Daya器械破坏局部上皮:由一根45°手柄和一个环状底盘连接组成的钛金属器械,底盘外径为9 mm,底端有40根细针呈放射状排列,细针顶端的锋利程度为能够穿透中周边的角膜上皮但不损伤前弹力层<sup>[25-26]</sup>。

10.2.2 手术方法 核黄素溶液点眼和UVA照射步骤与去上皮法类似。

## 11 术后管理

### 11.1 术后即时管理

手术结束后,手术显微镜或裂隙灯显微镜下检查术眼,确认无异常后方可离开。

### 11.2 术后定期复诊

CXL术后首次复诊为术后1 d,之后定期复诊至角膜上皮完全愈合。随后复诊时间为术后1周(上皮愈合较慢者可适当增加)、1个月、3个月、6个月、1年,之后建议每年随访1次。

术后测量角膜内皮细胞计数和矫正远视力来判断CXL的安全性。角膜OCT或裂隙灯显微镜下观察交联分界线(Demarcation line)可以辅助判断交联的深度。定期观察角膜前后表面曲率、厚度的稳定性来判断CXL的有效性。一般术后在1年内Kmax增加≥1 D意味着角膜扩张进展(应排除术后早期因角膜变薄、上皮重塑及基质雾状混浊引起的角膜曲率增高)<sup>[6,27]</sup>,必要时可再次施行CXL术。

### 11.3 术后用药

①为预防术后发生感染,可使用抗菌药物。②为减轻术后炎症反应,可使用糖皮质激素。③为缓解眼干等不适症状,促进上皮愈合,可使用人工泪液。④为促进上皮愈合和神经修复,可使用促进损伤修复及神经生长药物。⑤糖皮质激素引起高眼压时,可使用降眼压药物和(或)停用糖皮质激素。

### 11.4 术后注意事项

告知患者术后上皮修复完整之前及术后2周内

避免污水等异常液体进入眼部,术后1个月内不建议游泳。若术眼出现异常情况应及时就诊。建议在户外时避免紫外线光照。

## 12 主要术后并发症

### 12.1 角膜水肿<sup>[28]</sup>

由上皮屏障破坏导致的角膜基质水肿是暂时性的,上皮愈合后可逐渐消退。

### 12.2 角膜上皮愈合不良或延迟<sup>[29]</sup>

可能与中央较陡峭的KC术后绷带型角膜接触镜持续摩擦锥顶部创面有关。对于术后角膜锥顶上皮愈合延迟的患者,如果范围不大,可以考虑去除绷带型角膜接触镜,让上皮自然生长,并给予无防腐剂的人工泪液及促损伤修复药物促进愈合。角膜上皮愈合延迟过久可促发角膜基质自身溶解,角膜进一步变薄,应加强术后管理,尽早促进角膜上皮愈合。

### 12.3 角膜基质雾状混浊或瘢痕<sup>[29]</sup>

术后角膜基质暂时性的雾状混浊与创伤愈合反应有关,与激光角膜表层手术后的上皮下雾状混浊所在角膜层次有所不同。CXL术后基质的雾状混浊多数在1年内逐渐减退。术后永久性基质瘢痕与重度KC、高角膜曲率、薄角膜等因素相关。

轻微的角膜基质雾状混浊无需特殊处理,较明显的雾状混浊可酌情使用糖皮质激素滴眼液点眼。

### 12.4 无菌性角膜浸润<sup>[30]</sup>

可能因角膜前部基质对核黄素或UVA过敏反应引起,局部糖皮质激素滴眼液点眼有助于缓解病情。

### 12.5 感染性角膜炎<sup>[29]</sup>

原因包括角膜上皮完整性的破坏、角膜接触镜的配戴、局部糖皮质激素滴眼液的使用及UVA照射后角膜免疫力下降,CXL激活单纯疱疹病毒则可导致疱疹病毒性角膜炎。

术前排除疱疹病毒感染史及眼部感染性疾病,围手术期合理使用抗菌药物,术后密切观察角膜上皮愈合情况,以及充分的术后宣教是预防术后感染的有效手段。对于感染的患者,应及时刮片行微生物涂片、培养及药敏试验,选择病原敏感药物进行治疗。疱疹病毒性角膜炎患者给予抗病毒治疗。

存在疱疹病毒感染史术前应预防性使用抗病毒药物。

### 12.6 角膜内皮细胞丢失或损伤<sup>[29]</sup>

原因可能是术中基质严重变薄,UVA损伤角膜内皮细胞所致。引起基质变薄的原因:一是使用高渗核黄素溶液;二是UVA辐照度不均匀而出现局部照射剂量过多。

核黄素充分渗透角膜,照射前校准UVA辐照度,以及照射前检测角膜厚度变化,设置合理的UVA剂量是防止角膜内皮细胞损伤的有效措施。

### 12.7 视力下降

CXL术后视力受影响的风险因素有年龄大、术前矫正视力佳、角膜曲率高等(年龄>35岁、术前矫正远视力 $\geq 0.8$ 以及术前Kmax>58.00 D,术后矫正视力更易受影响<sup>[6]</sup>)。此外,CXL术后仍存在角膜扩张进展的可能,从而引起视力下降,一般术后在1年内Kmax增加 $\geq 1$  D意味着角膜扩张有进展。术后角膜形态重塑导致的角膜不规则加重,还有术后出现角膜基质明显雾状混浊或个别患者出现角膜瘢痕都可引起视力下降。

### 12.8 弥漫性板层角膜炎(Diffuse lamellar keratitis, DLK)<sup>[31]</sup>

LASIK术后继发性圆锥角膜在交联术后可能出现角膜瓣下非感染性弥漫性炎症细胞浸润,CXL术中角膜上皮的去除了DLK发生最可能的诱因,交联光化学反应本身也可能会促进DLK的发展。可增加糖皮质激素局部点眼次数促进DLK消退,严重或无消退迹象者,必要时可使用低浓度糖皮质激素平衡液进行冲洗。

## 执笔团队

(按姓氏汉语拼音顺序排序,排名不分先后):

| 序号 | 姓名  | 工作单位                    |
|----|-----|-------------------------|
| 1  | 陈世豪 | 温州医科大学附属眼视光医院           |
| 2  | 吕帆  | 温州医科大学附属眼视光医院           |
| 3  | 瞿佳  | 温州医科大学附属眼视光医院           |
| 4  | 王雁  | 天津市眼科医院 南开大学附属眼科医院      |
| 5  | 王勤美 | 温州医科大学附属眼视光医院           |
| 6  | 张丰菊 | 首都医科大学附属北京同仁医院 北京同仁眼科中心 |
| 7  | 周行涛 | 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院           |

| 序号 | 姓名  | 工作单位                             | 序号  | 姓名  | 工作单位                   |
|----|-----|----------------------------------|-----|-----|------------------------|
| 58 | 田 蓓 | 首都医科大学附属北京同仁医院眼科                 | 87  | 叶 剑 | 陆军特色医学中心眼科             |
| 59 | 万文娟 | 重庆医科大学附属第一医院眼科                   | 88  | 易湘龙 | 新疆医科大学第一附属医院眼科         |
| 60 | 万修华 | 首都医科大学附属北京同仁医院眼科                 | 89  | 殷 路 | 大连医科大学附属第一医院眼科         |
| 61 | 汪 辉 | 重庆星辉眼科门诊部                        | 90  | 余克明 | 中山大学中山眼科中心             |
| 62 | 王 华 | 湖南省人民医院眼科                        | 91  | 曾骏文 | 中山大学中山眼科中心             |
| 63 | 王 骞 | 厦门大学附属厦门眼科中心                     | 92  | 翟长斌 | 首都医科大学附属北京同仁医院北京同仁眼科中心 |
| 64 | 王 青 | 青岛大学附属医院眼科                       | 93  | 张 佳 | 温州医科大学附属眼视光医院          |
| 65 | 王 雁 | 天津市眼科医院 南开大学附属眼科医院               | 94  | 张 琳 | 天津市眼科医院 南开大学附属眼科医院     |
| 66 | 王 铮 | 爱尔眼科医院集团                         | 95  | 张 泳 | 山东省立医院                 |
| 67 | 王超英 | 中国人民解放军联勤保障部队第980医院(白求恩国际和平医院)眼科 | 96  | 张丰菊 | 首都医科大学附属北京同仁医院北京同仁眼科中心 |
| 68 | 王进达 | 首都医科大学附属北京同仁医院眼科                 | 97  | 张铭志 | 汕头大学·香港中文大学联合汕头国际眼科中心  |
| 69 | 王丽强 | 解放军总医院眼科医学部                      | 98  | 张日平 | 汕头大学·香港中文大学联合汕头国际眼科中心  |
| 70 | 王勤美 | 温州医科大学附属眼视光医院                    | 99  | 赵 炜 | 空军军医大学西京医院眼科           |
| 71 | 王淑荣 | 吉林大学中日联谊医院眼科 视光中心                | 100 | 赵海霞 | 内蒙古医科大学附属医院眼科          |
| 72 | 王晓雄 | 武汉大学人民医院眼科                       | 101 | 郑 历 | 杭州明视康眼科医院              |
| 73 | 魏瑞华 | 天津医科大学眼科医院                       | 102 | 郑柏文 | 香港激光矫视中心               |
| 74 | 文 丹 | 中南大学湘雅医院眼科                       | 103 | 钟兴武 | 海南省眼科医院                |
| 75 | 吴建峰 | 山东中医药大学附属眼科医院                    | 104 | 周激波 | 上海交通大学医学院附属第九人民医院眼科    |
| 76 | 吴峥峥 | 四川省医学科学院·四川省人民医院眼科               | 105 | 周行涛 | 复旦大学附属耳鼻喉科医院           |
| 77 | 夏丽坤 | 中国医科大学附属盛京医院眼科                   | 106 | 朱 冉 | 徐州市第一人民医院眼科 徐州市眼病防治研究所 |
| 78 | 肖满意 | 中南大学湘雅二医院                        |     |     |                        |
| 79 | 许 军 | 大连市第三人民医院眼科                      |     |     |                        |
| 80 | 许薇薇 | 解放军总医院眼科                         |     |     |                        |
| 81 | 严宗辉 | 深圳市眼科医院                          |     |     |                        |
| 82 | 燕振国 | 兰州华夏眼科医院                         |     |     |                        |
| 83 | 杨 君 | 甘肃省人民医院眼视光学中心                    |     |     |                        |
| 84 | 杨 晓 | 中山大学中山眼科中心                       |     |     |                        |
| 85 | 杨亚波 | 浙江大学医学院附属第一医院眼科                  |     |     |                        |
| 86 | 杨智宽 | 中南大学爱尔眼科学院                       |     |     |                        |

**声明** 本文为专家意见,为临床医疗服务提供指导,不是在各种情况下都必须遵循的医疗标准,也不是为个别特殊个人提供的保健措施;本文内容与相关产品的生产和销售厂商无经济利益关系

#### 参考文献

- [1] Randleman JB, Santhiago MR, Kymionis GD, et al. Corneal Cross-Linking (CXL): standardizing terminology and protocol nomenclature. J Refract Surg, 2017, 33(11): 727-729. DOI: 10.3928/1081597X-20170925-01.
- [2] Gatziofufas Z, Thanos S. Acute keratoconus induced by hypothyroxinemia during pregnancy. J Endocrinol Invest, 2008, 31(3): 262-266. DOI: 10.1007/BF03345600.
- [3] Lee R, El-Massry A, El-Massry Y, et al. Bilateral, asymmetric keratoconus induced by thyrotoxicosis with long-term stability after corneal cross-linking. J Refract Surg, 2018, 34(5): 354-

356. DOI: 10.3928/1081597X-20180301-02.
- [4] Raiskup F, Spoerl E. Corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet A. Part II. Clinical indications and results. *Ocul Surf*. 2013, 11(2): 93-108. DOI: 10.1016/j.jtos.2013.01.003.
- [5] Gomes JA, Rapuano CJ, Belin MW, et al. Global consensus on keratoconus diagnosis. *Cornea*, 2015, 34(12): 38-39. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000623.
- [6] Koller T, Mrochen M, Seiler T. Complication and failure rates after corneal crosslinking. *J Cataract Refract Surg*, 2009, 35(8): 1358-1362. DOI: 10.1016/j.jcrs.2009.03.035.
- [7] Duncan JK, Belin MW, Borgstrom M. Assessing progression of keratoconus: novel tomographic determinants. *Eye Vis (Lond)*, 2016, 3:6. DOI: 10.1186/s40662-016-0038-6.
- [8] Raiskup F, Spoerl E. Corneal cross-linking with hypo-osmolar riboflavin solution in thin keratoconic corneas. *Am J Ophthalmol*, 2011, 152(1): 28-32. DOI: 10.1016/j.ajo.2011.01.016.
- [9] Hafezi F, Kling S, Gilardoni F, et al. Individualized corneal cross-linking with riboflavin and UV-A in ultrathin corneas: the sub400 protocol. *Am J Ophthalmol*, 2021, 224: 133-142. DOI: 10.1016/j.ajo.2020.12.011.
- [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. DOI: 10.3928/1081597X-20140523-01.
- [11] 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. DOI: 10.1016/j.jcrs.2015.04.007.
- [12] Nath S, Shen C, Koziaz A, et al. Transepithelial versus epithelium-off corneal collagen cross-linking for corneal ectasia: a systematic review and meta-analysis. *ophthalmology*, 2021, 128(8): 1150-1160. DOI: 10.1016/j.ophtha.2020.12.023.
- [13] D'Oria F, Palazón A, Alio JL. Corneal collagen cross-linking epithelium-on vs. epithelium-off: a systematic review and meta-analysis. *Eye Vis (Lond)*, 2021, 8(1): 34. DOI: 10.1186/s40662-021-00256-0.
- [14] Lu Y, Yin Y, Hu T, et al. Polymicrobial keratitis after accelerated corneal collagen cross-linking in keratoconus: Case reports and literature review. *Eur J Ophthalmol*, 2022, 32(3): 1375-1385. DOI: 10.1177/11206721211051922.
- [15] Medeiros CS, Giacomini NT, Bueno RL, et al. Accelerated corneal collagen crosslinking: Technique, efficacy, safety, and applications. *J Cataract Refract Surg*, 2016, 42(12): 1826-1835. DOI: 10.1016/j.jcrs.2016.11.028.
- [16] Kymionis GD, Kontadakis GA, Hashemi KK. Accelerated versus conventional corneal crosslinking for refractive instability: an update. *Curr Opin Ophthalmol*, 2017, 28(4): 343-347. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000375.
- [17] Shajari M, Kolb CM, Agha B, et al. Comparison of standard and accelerated corneal cross-linking for the treatment of keratoconus: a meta-analysis. *Acta Ophthalmol*, 2019, 97(1): e22-e35. DOI: 10.1111/aos.13814.
- [18] Kymionis GD, Grentzelos MA, Kounis GA, et al. Combined transepithelial phototherapeutic keratectomy and corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus. *Ophthalmology*, 2012, 119(9): 1777-1784. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.03.038.
- [19] Kissner A, Spoerl E, Jung R, et al. Pharmacological modification of the epithelial permeability by benzalkonium chloride in UVA/Riboflavin corneal collagen cross-linking. *Curr Eye Res*, 2010, 35(8): 715-721. DOI: 10.3109/02713683.2010.481068.
- [20] Leccisotti A, Islam T. Transepithelial corneal collagen cross-linking in keratoconus. *J Refract Surg*, 2010, 26(12): 942-948. DOI: 10.3928/1081597X-20100212-09.
- [21] Chen S, Chan TC, Zhang J, et al. Epithelium-on corneal collagen crosslinking for management of advanced keratoconus. *J Cataract Refract Surg*, 2016, 42(5): 738-749. DOI: 10.1016/j.jcrs.2016.02.041.
- [22] Vinciguerra P, Romano V, Rosetta P, et al. Transepithelial iontophoresis versus standard corneal collagen cross-linking: 1-year results of a prospective clinical study. *J Refract Surg*, 2016, 32(10): 672-678. DOI: 10.3928/1081597X-20160629-02.
- [23] Vinciguerra R, Legrottaglie EF, Tredici C, et al. Transepithelial iontophoresis-assisted cross linking for progressive keratoconus: Up to 7 years of follow up. *J Clin Med*, 2022, 11(3):678. DOI: 10.3390/jcm11030678.
- [24] Kanellopoulos AJ. Collagen cross-linking in early keratoconus with riboflavin in a femtosecond laser-created pocket: initial clinical results. *J Refract Surg*, 2009, 25(11): 1034-1037. DOI: 10.3928/1081597X-20090901-02.
- [25] Rechichi M, Daya S, Scoria V, et al. Epithelial-disruption collagen crosslinking for keratoconus: one-year results. *J Cataract Refract Surg*, 2013, 39(8) :1171-1178. DOI: 10.1016/j.jcrs.2013.05.022.
- [26] Zaheryani S, Movahedan H, Salouti R, et al. corneal collagen cross-linking using epithelium disruptor instrument in progressive keratoconus. *J Curr Ophthalmol*, 2020, 32(3): 256-262. DOI: 10.4103/JOCO.JOCO\_59\_20.
- [27] Tzamalīs A, Diafas A, Vinciguerra R, et al. Repeated Corneal Cross-linking (CXL) in keratoconus progression after primary treatment: Updated perspectives. *Semin Ophthalmol*, 2021, 36(7): 523-530. DOI: 10.1080/08820538.2021.1893762.
- [28] Evangelista CB, Hatch KM. Corneal collagen cross-linking complications. *Semin Ophthalmol*, 2018, 33(1): 29-35. DOI: 10.1080/08820538.2017.1353809.
- [29] Agarwal R, Jain P, Arora R. Complications of corneal collagen cross-linking. *Indian J Ophthalmol*, 2022, 70(5): 1466-1474. DOI: 10.4103/ijo.IJO\_1595\_21.30.
- [30] Krok M, Wróblewska-Czajka E, Kokot J, et al. Retrospective analysis of sterile corneal infiltrates in patients with keratoconus after cross-linking procedure. *J Clin Med*, 2022, 11(3): 585. DOI: 10.3390/jcm11030585.
- [31] Grassmeyer JJ, Goertz JG, Baartman BJ. Diffuse lamellar keratitis in a patient undergoing collagen corneal cross-linking 18 years after laser in situ keratomileusis surgery. *Cornea*, 2021, 40(7) :917-920. DOI: 10.1097/ICO.0000000000002653.

(收稿日期: 2023-11-06)

(本文编辑: 季魏红)