

圆锥角膜患者角膜交联术后角膜光密度的变化

李 帅^{1*}, 高 洋^{1*}, 马丽梅¹, 李 瑞^{2,3}, 秦艺璇⁴, 孙彩红³, 韩 雨², 张金金³, 庄文娟³

引用:李帅,高洋,马丽梅,等.圆锥角膜患者角膜交联术后角膜光密度的变化.国际眼科杂志,2024,24(12):1954-1958.

基金项目:北方民族大学中央高校基本科研业务费专项资金资助(No.2023XYZYX04);宁夏自然科学基金项目(No.2023AAC03450);宁夏重点研发项目(NO.2022BSB03042)

作者单位:¹(750030)中国宁夏回族自治区银川市,北方民族大学;²(750004)中国宁夏回族自治区银川市,宁夏医科大学;³(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医科大学附属自治区人民医院宁夏眼科医院;⁴(750011)中国宁夏回族自治区银川市,宁夏爱尔眼科医院

*:李帅和高洋对本文贡献一致。

作者简介:李帅,硕士研究生,助教,研究方向:角膜与屈光;高洋,博士研究生,讲师,研究方向:眼底视网膜大数据模型分析。

通讯作者:张金金,博士研究生,副主任医师,研究方向:眼遗传学、角膜及屈光. zhangjinjin_0511@163.com;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

收稿日期:2024-06-09 修回日期:2024-10-25

摘要

目的:观察圆锥角膜患者行角膜交联术后角膜光密度的变化规律。

方法:采用回顾性研究。选取2020-04/2022-04在宁夏眼科医院确诊为进展期圆锥角膜并行角膜交联术的患者32例43眼。Pentacam分析系统将角膜分为前层(前120 μm)、中层及后层(后60 μm),并依据直径划分为直径0-2、2-6、6-10、10-12 mm及全直径范围五个区域,测量不同范围的角膜光密度。比较术前,术后1、3、6 mo角膜光密度的变化。

结果:纳入患者术前和术后6 mo裸眼视力和最佳矫正视力及眼压比较均有差异(均 $P<0.05$),角膜内皮细胞比较无差异($P=0.477$)。在角膜前层、中层、全层的直径0-2、2-6、6-10 mm及全直径范围内,角膜光密度术后1 mo时到达峰值,术后3 mo与6 mo有所下降,但仍比术前高。角膜光密度在前层及全层范围内与 K_{max} 正相关($r=0.164, P=0.016; r=0.152, P=0.023$)。

结论:角膜光密度在角膜交联术后1 mo时达到峰值,随后开始逐步下降,术后6 mo趋于稳定。

关键词:圆锥角膜;角膜交联术;角膜光密度

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2024.12.17

Changes of corneal densitometry in patients with keratoconus after corneal collagen cross-linking

Li Shuai^{1*}, Gao Yang^{1*}, Ma Limei¹, Li Rui^{2,3}, Qin Yixuan⁴, Sun Caihong³, Han Yu², Zhang Jinjin³, Zhuang Wenjuan³

Foundation items: Fundamental Research Funds for the Central

Universities, North Minzu University (No.2023XYZYX04); Ningxia Natural Science Foundation (No.2023AAC03450); Key Research and Development Program of Ningxia (No.2022BSB03042)

¹North Minzu University, Yinchuan 750030, Ningxia Hui Autonomous Region, China; ²Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, Ningxia Hui Autonomous Region, China; ³People's Hospital of Ningxia Hui Autonomous Region; People's Hospital of Ningxia Hui Autonomous Region, Ningxia Medical University; Ningxia Eye Hospital, Yinchuan 750002, Ningxia Hui Autonomous Region, China; ⁴Ningxia Aier Eye Hospital, Yinchuan 750011, Ningxia Hui Autonomous Region, China

* Co-first authors: Li Shuai and Gao Yang

Correspondence to: Zhang Jinjin. People's Hospital of Ningxia Hui Autonomous Region; People's Hospital of Ningxia Hui Autonomous Region, Ningxia Medical University; Ningxia Eye Hospital, Yinchuan 750002, Ningxia Hui Autonomous Region, China. zhangjinjin_0511@163.com; Zhuang Wenjuan. People's Hospital of Ningxia Hui Autonomous Region, Ningxia Medical University; Ningxia Eye Hospital, Yinchuan 750002, Ningxia Hui Autonomous Region, China. zh_wenj@163.com

Received:2024-06-09 Accepted:2024-10-25

Abstract

• AIM: To observe the changes of corneal densitometry (CD) in patients with keratoconus after corneal cross-linking (CXL).

• METHODS: Retrospective study. A total of 32 patients (43 eyes) with keratoconus in Ningxia Eye Hospital from April 2020 to April 2022 were selected. Pentacam analysis system divided the cornea into three layers: anterior 120 μm, middle layer and posterior 60 μm, and divides it into five regions with diameters of 0-2, 2-6, 6-10, 10-12 mm and full diameter according to the diameter, and measures the CD in different ranges. The changes of CD were compared before operation and at 1, 3 and 6 mo after operation.

• RESULTS: There were differences in uncorrected visual acuity, best corrected visual acuity and intraocular pressure before and 6 mo after operation (all $P<0.05$), and there was no difference in corneal endothelial cells ($P=0.477$). CD reached its peak at 1 mo after operation, and decreased at 3 mo and 6 mo after operation, but it was still higher than that before operation. There is a significant positive correlation between CD and K_{max} in the anterior layer and the whole layer ($r=0.164, P=0.016; r=0.152, P=0.023$).

• CONCLUSION: The values of CD peaked at 1 mo after CXL, then it gradually decreased, tending to become stable at 6 mo postoperatively.

• KEYWORDS: keratoconus; corneal cross-linking; corneal densitometry

Citation: Li S, Gao Y, Ma LM, et al. Changes of corneal densitometry in patients with keratoconus after corneal collagen cross-linking. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2024,24(12): 1954-1958.

0 引言

圆锥角膜 (keratoconus, KCN) 是一种以角膜扩张为特征, 导致角膜渐进性变薄, 进而产生不规则散光的角膜变性疾病^[1]。该病常双眼先后发病, 晚期可出现视力明显减退, 多见于青少年。作为一种进行性疾病, 角膜移植是终末期圆锥角膜患者的有效治疗方法, 但其受限于角膜资源匮乏及角膜移植术后并发症等因素。Wollensak 等^[2]于 2003 年首次发表、提出了角膜交联术 (corneal collagen cross-linking, CXL)。CXL 目前被认为是阻止圆锥角膜疾病恶化和推迟圆锥角膜患者进行角膜移植时机的主流方法^[3]。CXL 是以核黄素作为光敏剂, 在紫外线的照射下, 与胶原分子发生交联, 从而提高角膜的结构稳定性和机械强度。角膜透明度是依靠胶原纤维规则排列和角膜细胞规则分布来维持^[4]。CXL 的目的是使胶原纤维的直径增加, 从而增加角膜的抗扩张能力, 因此不可避免的影响了角膜的透明度^[5]。角膜光密度 (corneal densitometry, CD) 作为角膜特征的反应指标, 逐渐被临床医师应用于角膜疾病的诊治, 用来客观、定量的描述角膜的透明性。角膜光密度以灰度为单位, 以 0-100 不等的具体数值反应角膜透光性, 角膜光密度数值越高表明角膜透明性越差, 其中 0 表示角膜完全透明, 到了 100 表示角膜完全混浊^[6]。目前关于 CXL 术后角膜光密度变化的报道较少。本研究采用 Pentacam 系统分析圆锥角膜患者 CXL 术后角膜光密度的变化, 为评估术后效果提供依据。

1 对象和方法

1.1 对象 采用回顾性研究。选取 2020-04/2022-04 在宁夏眼科医院确诊为进展期圆锥角膜并行角膜交联术的患者 32 例 43 眼, 其中男 21 例 26 眼, 女 11 例 17 眼, 年龄 19-29 (平均 24±5.00) 岁。纳入标准: (1) 年龄 18-40 岁^[7]; (2) 角膜透明, 且术前角膜最薄点厚度 ≥400 μm。排除标准: (1) 角膜存在斑翳或云翳; (2) 眼部手术及外伤史、角膜疾病史; (3) 患有免疫性疾病; (4) 处于妊娠或哺乳期的女性^[8-10]。本研究通过我院伦理委员会的批准, 所有患者均知情并签署同意书。

1.2 方法 所有患者术前行裂隙灯眼前节检查、裸眼视

力、最佳矫正视力、眼压、角膜内皮计数、角膜地形图常规检查。

1.2.1 CXL 手术步骤 (1) 嘱患者放松状态下仰卧位, 术眼常规消毒、铺巾, 放置开睑器后盐酸利多卡因滴眼液点眼局部麻醉; (2) 麻醉满意后, 去除角膜中央直径 8 mm 范围内的上皮组织; (3) 应用充足的核黄素滴眼液点眼, 最少 2 min 一次, 持续 10 min; (4) 手术过程中使用均衡盐溶液 (balanced salt solution, BSS) 冲洗眼睛; (5) 在 30 mW/cm² 的紫外线 A 照射下连续照射 4 min 来获得 7.2 J 的总能量, 照射过程中为保持角膜表面湿润适时滴加 BSS; (6) 手术结束给予软性亲水性角膜接触镜配置。

1.2.2 角膜光密度测量方法 患者将下颌置于仪器托上, 额部紧贴仪器。嘱患者多次眨眼后睁大眼睛, 注视蓝色目标, 勿眨眼。测量结果质量显示“OK”为合格图像, 重复测量三次结果, 取最佳图像结果进行记录。Pentacam 分析系统将角膜分为前层 (前 120 μm)、中层及后层 (后 60 μm) 三层, 并依据直径划分为直径 0-2、2-6、6-10、10-12 mm 及全直径范围五个区域, 测量不同范围的角膜光密度值。所有测量过程均由技能熟练的同一检查医师完成。

1.2.3 术后用药及随访 术后患者配戴软性亲水性角膜接触镜以减轻术后疼痛等不适, 术后 1 wk 复查时摘除角膜接触镜。患者术后 1 d, 1、2 wk, 1、3、6 mo 复查, 并进行裂隙灯、眼压、裸眼视力、矫正视力、角膜内皮细胞密度及 Pentacam 分析诊断系统检查。

统计学分析: 应用 SPSS 22.0 软件对结果进行统计学分析。计数资料用 $n(\%)$ 表示, 连续变量经 Kolmogorov-Smirnov 检验其正态性, 符合正态分布的计量资料用均数±标准差表示, 手术前后比较采用配对样本 t 检验, 重复测量数据使用单因素重复测量方差分析, 采用皮尔逊相关系数进行相关性分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 手术前后视力和眼压及角膜内皮细胞比较 手术前后裸眼视力和最佳矫正视力及眼压比较差异均有统计学意义 ($P<0.05$), 角膜内皮细胞比较差异无统计学意义 ($P=0.477$), 见表 1。术后随访期间, 所有患者均未发现重度干眼、角膜雾状混浊、角膜溃疡、角膜溶解等并发症。

2.2 手术前后不同时间角膜最薄点厚度与 Kmax 比较 手术前后不同时间角膜最薄点厚度与 Kmax 比较差异均有统计学意义 ($P<0.01$), 进一步两两比较的结果见表 2。手术前后不同时间 Kmax 变化曲线见图 1。

表 1 手术前后视力和眼压及角膜内皮细胞比较

时间	裸眼视力 (LogMAR)	最佳矫正视力 (LogMAR)	眼压 (mmHg)	角膜内皮细胞 (cells/mm ²)	$\bar{x} \pm s$
术前	1.06±0.49	0.48±0.34	12.74±2.77	2917.39±288.38	
术后 6 mo	0.78±0.39	0.38±0.29	11.47±2.65	2959.19±336.27	
t	5.889	2.181	2.376	-0.72	
P	<0.05	<0.05	<0.05	0.477	

表 2 手术前后不同时间角膜最薄点厚度与 Kmax 比较

指标	术前	术后 1 mo	术后 3 mo	术后 6 mo	F	P	$\bar{x} \pm s$
角膜最薄点厚度 (μm)	453.21±31.15	435.37±36.08 ^a	431.54±32.64 ^a	434.88±30.76 ^a	15.69	<0.01	
Kmax (D)	58.29±6.85	59.86±7.03 ^a	58.47±7.11 ^a	57.85±7.33 ^a	24.91	<0.01	

注: ^a $P<0.05$ vs 术前; ^a $P<0.05$ vs 术后 1 mo。

2.3 角膜各层不同直径区域手术前后不同时间角膜光密度比较 手术前后不同时间角膜前层 0-2、2-6、6-10、10-12 mm、前层全直径区域;角膜中层 0-2、2-6 mm、中层全直径区域;角膜后层 0-2、2-6 mm、后层全直径区域;角膜全层 0-2、2-6、6-10、全直径区域,比较差异均有统计意义($P<0.05$),进一步两两比较见表 3-6。手术前后不同时间角膜各层不同直径区域角膜光密度变化规律见图 2-5,

角膜各层在直径 0-2、2-6 mm 范围内均能明显看到术后 1 mo 时出现一过性升高的趋势,并在术后 3、6 mo 逐渐下降。

2.4 角膜各层光密度与 Kmax 相关性分析 角膜前层和全层角膜光密度与 Kmax 正相关($r=0.164, P=0.016; r=0.152, P=0.023$);角膜中层和后层光密度与 Kmax 无相关性($P=0.06、0.113$)。

表 3 角膜前层不同直径区域手术前后不同时间角膜光密度比较

直径	术前	术后 1 mo	术后 3 mo	术后 6 mo	F	P
0-2 mm	16.49±2.58	20.67±3.30 ^a	20.58±3.60 ^a	19.06±3.96 ^{a,c,e}	32.26	<0.01
2-6 mm	14.13±1.48	16.78±1.64 ^a	15.98±1.20 ^{a,c}	14.94±1.17 ^{a,c,e}	43.11	<0.01
6-10 mm	13.31±1.34	14.12±1.50 ^a	13.50±1.55 ^c	13.37±1.68 ^c	6.13	<0.01
10-12 mm	31.83±10.62	27.49±9.03	31.1±9.23 ^c	30.7±10.61	3.41	0.03
全直径	16.68±1.96	17.93±1.76 ^a	17.86±1.6 ^a	17.22±1.74 ^c	8.25	<0.01

注:^a $P<0.05$ vs 术前;^c $P<0.05$ vs 术后 1 mo;^e $P<0.05$ vs 术后 3 mo。

表 4 角膜中层不同直径区域手术前后不同时间角膜光密度比较

直径	术前	术后 1 mo	术后 3 mo	术后 6 mo	F	P
0-2 mm	12.73±1.30	16.13±2.82 ^a	15.81±2.56 ^a	15.11±3.51 ^a	26.92	<0.01
2-6 mm	11.29±0.86	13.64±1.43 ^a	12.79±1.11 ^{a,c}	12.12±1.14 ^{a,c,e}	49.58	<0.01
6-10 mm	10.89±0.99	11.32±1.14	11.04±1.20	11.02±1.25	2.59	0.06
10-12 mm	23.92±6.41	22.44±6.50	23.64±7.64	23.83±7.65	1.13	0.34
全直径	13.13±1.14	14.36±1.38 ^a	14.06±1.22 ^a	13.78±1.40 ^c	12.04	<0.01

注:^a $P<0.05$ vs 术前;^c $P<0.05$ vs 术后 1 mo;^e $P<0.05$ vs 术后 3 mo。

表 5 角膜后层不同直径区域手术前后不同时间角膜光密度比较

直径	术前	术后 1 mo	术后 3 mo	术后 6 mo	F	P
0-2 mm	10.25±0.86	12.61±2.41 ^a	11.95±1.77 ^a	11.96±3.29 ^a	11.07	<0.01
2-6 mm	9.57±0.51	11.29±1.52 ^a	10.38±1.02 ^{a,c}	10.12±1.11 ^{a,c}	28.18	<0.01
6-10 mm	9.49±0.59	9.67±0.80	9.63±0.80	9.69±0.81	1.19	0.32
10-12 mm	16.40±3.76	16.48±4.18	16.73±4.54	16.75±4.22	0.28	0.81
全直径	10.58±0.63	11.59±1.15 ^a	11.12±0.95 ^{a,c}	11.13±1.17 ^a	11.29	<0.01

注:^a $P<0.05$ vs 术前;^c $P<0.05$ vs 术后 1 mo;^e $P<0.05$ vs 术后 3 mo。

表 6 角膜全层不同直径区域手术前后不同时间角膜光密度比较

直径	术前	术后 1 mo	术后 3 mo	术后 6 mo	F	P
0-2 mm	13.03±0.93	16.34±2.51 ^a	15.96±2.26 ^a	15.27±3.13 ^a	28.80	<0.01
2-6 mm	11.67±0.91	13.91±1.34 ^a	13.05±0.97 ^{a,c}	12.39±1.02 ^{a,c,e}	50.94	<0.01
6-10 mm	11.23±0.92	11.70±1.08 ^a	11.39±1.13	11.36±1.19	3.35	0.02
10-12 mm	24.05±6.13	22.11±6.07	23.81±6.61	23.76±6.82	2.10	0.10
全直径	13.46±1.14	14.64±1.31 ^a	14.37±1.11 ^a	14.04±1.26 ^c	12.43	<0.01

注:^a $P<0.05$ vs 术前;^c $P<0.05$ vs 术后 1 mo;^e $P<0.05$ vs 术后 3 mo。

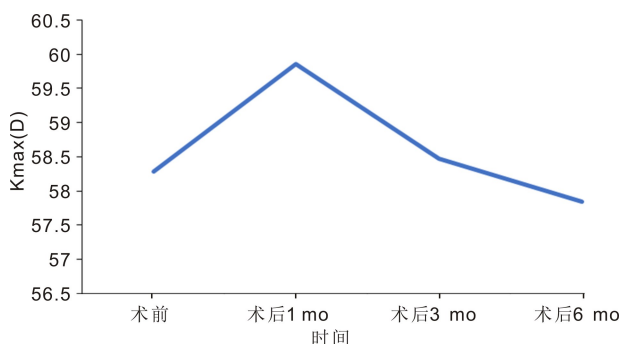


图 1 手术前后不同时间 Kmax 变化曲线。

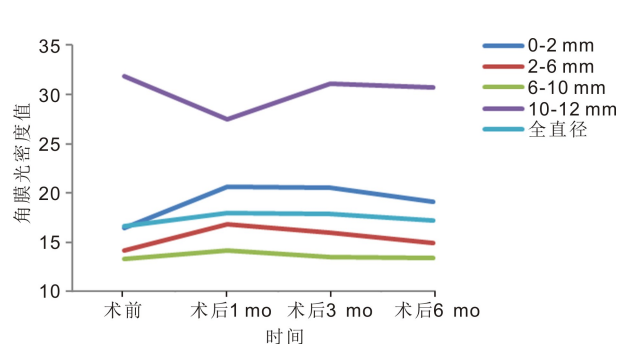


图 2 角膜前层不同直径区域手术前后不同时间角膜光密度变化。

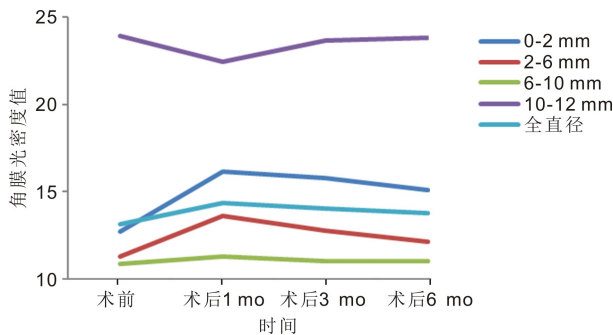


图3 角膜中层不同直径区域手术前后不同时间角膜光密度变化。

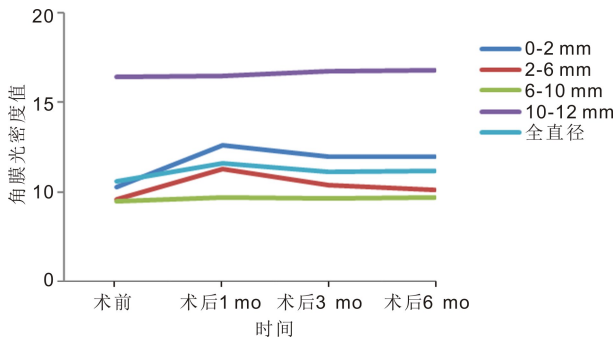


图4 角膜后层不同直径区域手术前后不同时间角膜光密度变化。

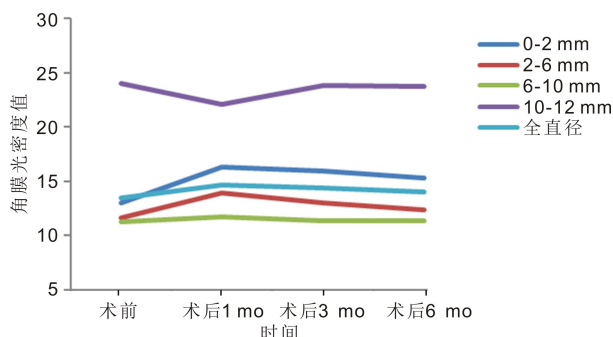


图5 角膜全层不同直径区域手术前后不同时间角膜光密度变化。

3 讨论

CXL 在阻止圆锥角膜疾病进展方面取得了很好的疗效,因此被认为是目前唯一阻止或延缓圆锥角膜疾病进展的治疗方法^[11],其原理是诱导角膜胶原纤维间产生新的共价键连接,以此来提高角膜的空间结构稳定性,增加生物力学稳定性^[12]。角膜胶原纤维排列方式的改变会导致角膜透明性的改变^[13-14],而角膜光密度值可以反映角膜的透明性。

本研究术后 6 mo 患者的裸眼视力及最佳矫正视力与术前相比均有所提升,差异有统计学意义。与既往研究结果相同^[15]。由此可以得出,CXL 不仅可以控制圆锥角膜疾病的发展,也能使患者的视力有一定程度的提高。患者角膜中央最薄点厚度在术后 1、3、6 mo 与术前相比差异均具有统计学意义。本研究中术后角膜最薄点厚度的下降与既往研究结果相同^[16],考虑可能的原因为核黄素浸泡、紫外线 A 照射过程中导致的角膜脱水等。

Kmax 作为诊断圆锥角膜的必备条件,同时也是监测圆锥角膜疾病进展、衡量 CXL 手术有效性的重要指标。本研究中术后 1 mo 时 Kmax 较术前有升高趋势,变化有统计学差异,而术后 3、6 mo 有下降趋势。Nicula 等^[17]发现患者术后 6 mo Kmax 平均值下降为 50.7 D,术后 10 a 下降为 48.9 D。本研究的结果与其随访至 6 mo

的结果相符合。

本研究发现,在角膜前层、中层、全层的直径 0-2 mm、2-6 mm、6-10 mm 及全直径范围内,角膜光密度术后 1 mo 时到达峰值,术后 3 mo 与 6 mo 有所下降,但仍比术前高。这说明角膜交联术导致角膜光密度发生变化,分析原因可能是:(1)手术中去除角膜上皮后,修复过程的迁移性角膜细胞造成了散光,影响角膜光密度。而蔡勇^[18]研究发现,准分子激光上皮下角膜磨镶术后角膜光密度值与术前相比表现为统计学意义的降低,由此可以说明去除角膜上皮会使角膜光密度数值的降低。因此 CXL 术后角膜光密度的增加与“去除角膜上皮”这一手术要素无关或关联很少,所以考虑角膜光密度的改变与角膜修复有关;(2)手术的应激反应引起角膜水肿,导致角膜光密度值增加,有文章指出,角膜透明性下降可能与 CXL 术后的角膜细胞腔隙性水肿有关^[19];(3)CXL 原本的目的和效果:CXL 目的在于使基质层胶原纤维的直径增加,增加角膜的稳定性,防止疾病进展。因此不可避免地破坏了基质层胶原纤维间排列的有序性,导致角膜透明性下降,光密度值增加。

本研究中术后角膜光密度的变化趋势与 Kmax 变化曲线相似,均为术后 1 mo 一过性升高,术后 3、6 mo 逐渐下降。为了验证角膜光密度能否像 Kmax 一样,作为圆锥角膜疾病进展及手术效果的评价指标,对角膜光密度与 Kmax 进行相关性分析,其中前层与全层的角膜光密度值与 Kmax 值呈正相关。因此临床上可以考虑将角膜光密度作为术后的一个评估指标,但仍需要进行高质量临床研究进行验证。

在角膜前层,直径 0-2 mm 区域术后 1 mo 角膜光密度达到峰值,术后 3、6 mo 下降,但仍比术前高,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。本研究中角膜光密度出现峰值的时间与蔡勇^[18]研究结果相一致。而 Pircher 等^[20]研究表明,角膜光密度峰值出现在术后 3 mo。术后角膜光密度值峰值出现时间不同的原因及机制尚不明确,因此需要更进一步的研究评估。

在角膜中层及后层的直径 0-2、2-6 mm 区域范围内角膜光密度值术后 1、3、6 mo 与术前相比均有统计学差异。既往研究发现,CXL 术后角膜基质内会出现一条明显的高密度光反射带,称为“交联线”,一般出现在术后 1 wk 左右,可以作为判断交联手术有效性的指标^[21]。Bikbova 等^[22]研究表明,术后 1 mo 时 45% 患者交联线消失,术后 3 mo 时所有患者交联线消失。在角膜光密度的对比中发现,术后 6 mo 与术后 3 mo 的角膜全层光密度变化无统计学差异($P = 0.11$),因此推测患者术后 6 mo 角膜光密度值已经趋于稳定,与角膜交联线消失的时间相吻合。

本研究中角膜后层的角膜光密度发生变化,可能与核黄素的深层浸润有关,使非预期的区域,即超过 300 μm 的区域发生角膜胶原纤维的变化,导致角膜光密度发生变化。但患者角膜内皮细胞密度术后与术前相比,两者比较差异无统计学意义($t = -0.72, P = 0.477$),因此本研究中对角膜内皮细胞未产生影响。既往 Wollensak 等^[23]研究角膜交联术对于角膜内皮细胞的损伤作用,也未发现角膜交联术对角膜内皮细胞有损伤作用。

角膜光密度作为反映角膜透明性的指标,逐渐被应用于交联术后观察角膜恢复情况及评估角膜交联效果。本

文通过对截止术后 6 mo 角膜光密度变化规律的总结, 希望可以作为术后评估效果的指标。本研究随访时间仅为 6 mo, 后续的角膜光密度的变化规律无从得知, 这也是本研究的不足之处。

参考文献

[1] Lucas SEM, Burdon KP. Genetic and environmental risk factors for keratoconus. *Annu Rev Vis Sci*, 2020,6:25-46.

[2] 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.

[3] 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.

[4] Doughty MJ, Jonuscheit S. Corneal structure, transparency, thickness and optical density (densitometry), especially as relevant to contact lens wear—a review. *Cont Lens Anterior Eye*, 2019,42(3):238-245.

[5] Maier P, Reinhard T, Kohlhaas M. Corneal collagen cross-linking in the stabilization of keratoconus. *Dtsch Arztebl Int*, 2019,116(11):184-190.

[6] 李彩红, 赵宏, 邹鹏飞. 圆锥角膜患者角膜光密度与形态及生物力学的相关性研究. *国际眼科杂志*, 2022,22(2):309-313.

[7] Elsheikh A, Wang D, Brown M, et al. Assessment of corneal biomechanical properties and their variation with age. *Curr Eye Res*, 2007,32(1):11-19.

[8] Alhayek A, Lu PR. Corneal collagen crosslinking in keratoconus and other eye disease. *Int J Ophthalmol*, 2015,8(2):407-418.

[9] Raiskup F, Spoerl E. Corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet A. Part II. Clinical indications and results. *Ocul Surf*, 2013,11(2):93-108.

[10] Piyacomn Y, Kasetsuwan N, Puangricharem 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] 张静, 侯杰, 雷玉琳. 角膜基质透镜移植联合角膜胶原交联术

在治疗圆锥角膜中的研究进展. *中医眼耳鼻喉杂志*, 2022,12(3):178-180,封3.

[12] 章雨晨, 董子献. 跨上皮角膜交联术的研究进展. *安徽医科大学学报*, 2019,54(1):147-149.

[13] O'Donnell C, Wolffsohn JS. Grading of corneal transparency. *Cont Lens Anterior Eye*, 2004,27(4):161-170.

[14] Daxer A, Misof K, Grabner B, et al. Collagen fibrils in the human corneal stroma: structure and aging. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1998,39(3):644-648.

[15] 钟喆. 治疗圆锥角膜的研究进展. 南昌大学, 2017.

[16] Badawi AE. Accelerated corneal collagen cross-linking in pediatric keratoconus: one year study. *Saudi J Ophthalmol*, 2017,31(1):11-18.

[17] Nicula C, Pop R, Rednik A, et al. 10-year results of standard cross-linking in patients with progressive keratoconus in Romania. *J Ophthalmol*, 2019,2019:8285649.

[18] 蔡勇. 传统角膜交联术与准分子激光上皮下角膜磨镶术对角膜光密度影响的研究. 天津医科大学, 2018.

[19] Mazzotta C, Caporossi T, Denaro R, et al. Morphological and functional correlations in riboflavin UV A corneal collagen cross-linking for keratoconus. *Acta Ophthalmol*, 2012,90(3):259-265.

[20] Pircher N, Pachala M, Prager F, et al. Changes in straylight and densitometry values after corneal collagen crosslinking. *J Cataract Refract Surg*, 2015,41(5):1038-1043.

[21] 罗启惠, 熊洁, 周青青, 等. 快速角膜胶原交联术治疗圆锥角膜 2 年期疗效观察. *重庆医学*, 2022,51(3):402-408.

[22] Bikbova G, Bikbov M. Standard corneal collagen crosslinking versus transepithelial iontophoresis-assisted corneal crosslinking, 24 months follow-up: randomized control trial. *Acta Ophthalmol*, 2016,94(7):e600-e606.

[23] Wollensak G, Spoerl E, Wilsch M, et al. Endothelial cell damage after riboflavin-ultraviolet-A treatment in the rabbit. *J Cataract Refract Surg*, 2003,29(9):1786-1790.