

# 角膜交联术新进展与临床运用

李 婧, 姜 黎, 沈政伟

作者单位: (430070) 中国湖北省武汉市, 广州军区武汉总医院眼科  
作者简介: 李婧, 女, 湖北中医学院在读硕士研究生, 研究方向: 屈光学。  
通讯作者: 沈政伟, 男, 副教授, 副主任医师, 硕士研究生导师。  
zhwshen@21cn.com  
收稿日期: 2010-06-07 修回日期: 2010-08-06

## Recent advancement and clinical application of corneal collagen cross-linking

Jing Li, Li Jiang, Zheng-Wei Shen

Department of Ophthalmology, General Hospital of Wuhan, Guangzhou Military District, Wuhan 430070, Hubei Province, China  
**Correspondence to:** Zheng-Wei Shen. Department of Ophthalmology, General Hospital of Wuhan, Guangzhou Military District, Wuhan 430070, Hubei Province, China. zhwshen@21cn.com  
Received: 2010-06-07 Accepted: 2010-08-06

### Abstract

• Corneal collagen cross-linking (CCL) is the latest corneal shape technology in clinical application in 21 century. Riboflavin, a photosensitizer, can be applied to local irradiation of the cornea by 370nm ultraviolet and it can stimulate collagen cross-linking, and increase corneal rigidity. The technology is expected to become more familiar with the corneal molding techniques such as conductive keratoplasty and corneal ring implantation for secondary treatment in clinic. These corneal molding surgeries are expected to open up a new field, and treated with new corneal disease. Ophthalmologists can reshape the corneal structure without penetrating keratoplasty or lamellar keratoplasty and other invasive techniques by CCL. Instead of corneal ring implantation, it can improve significantly treatment effect of keratoconus. Technical methods with CCL has been improved, and the treatment range has also increased. Besides progressive keratoconus, the refractory corneal ulcer, corneal degeneration, corneal expansion diseases were all applied.

• KEYWORDS: corneal collagen cross-linking; progressive keratoconus; refractory corneal ulcer; corneal expansion diseases; resistance to enzymatic

Li J, Jiang L, Shen ZW. Recent advancement and clinical application of corneal collagen cross-linking. *Int J Ophthalmol (Guji Yanke Zazhi)* 2010; 10(9): 1713-1715

### 摘要

紫外光核黄素角膜交联术 (corneal collagen cross-linking, CCL) 是一种二十一世纪初应用于临床的最新的角膜成形技术。以核黄素作为光敏剂应用 370nm 紫外线对角膜进行局部照射, 刺激胶原纤维交联, 增加角膜硬度。该技术已经在临床崭露头角, 有望成为人们比较熟悉的角膜成型技术如传导性角膜成形术和角膜基质环植入术的辅助治

疗手段。这些被称为角膜成形学的治疗或手术技术, 可望开辟一个新的领域, 治疗以往无法治疗的某些角膜疾病。利用 CCL, 眼科医生可重塑角膜结构, 而不需使用如穿透性角膜移植术或板层角膜移植术等创伤性技术。用这种方法代替角膜基质环植入术, 或与之相结合, 可显著提高圆锥角膜的治疗效果。经过几年的苦心研究, CCL 的技术方法得到了改进, 治疗范围也有所扩大。不仅用来治疗进展性圆锥角膜, 同时也为难治性角膜溃疡、角膜变性、术后角膜扩张病等角膜疾病的治疗带来希望。

**关键词:** 角膜交联术; 进展性圆锥角膜; 难治性角膜溃疡; 术后角膜扩张病; 耐酶性

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-5123. 2010. 09. 024

李婧, 姜黎, 沈政伟. 角膜交联术新进展与临床运用. 国际眼科杂志 2010; 10(9): 1713-1715

### 0 引言

交联是一个使工业材料通过聚合变坚固的常用方法, 并在生物工程中起稳定组织的作用<sup>[1]</sup>。例如, 化学交联如戊二醛用于制备对人工心脏瓣膜, 物理交联如紫外线通常用于牙科充填材料的固化<sup>[2]</sup>, 病理科组织标本的保存和硬化也需要化学交联戊二醛或甲醛; 在角膜老化过程中出现胶原纤维变粗和变质硬的现象, 被证明是与随年龄增大而出现的胶原分子糖基化有关; 另外一个有意义的临床现象是: 年轻的糖尿病患者从来不会发生圆锥角膜, 即使在少数情况下, 圆锥角膜出现在糖尿病发病之前, 也会因为糖尿病的出现而使圆锥角膜的病情不再进展, 这正是由于糖尿病引起角膜基质内的自发糖基化反应, 增强了角膜的强度。受这些现象启发, 自 20 世纪 90 年代开始, 研究人员开始试图利用光或热处理角膜, 通过羟基自由基介导的氧化反应以增强基质胶原纤维的强度。德国的一个研究小组最早在 20 世纪末开始研究如何采用保守治疗来阻止圆锥角膜的病情进展, 而避免采用传统的手术疗法, 解决临床上角膜供体材料紧张的难题。

### 1 原理

**1.1 CCL 基本原理** CCL 基本原理是光敏剂核黄素 (即维生素 B<sub>2</sub>) 在 370 nm 波长紫外光作用下, 被激发到三线态, 产生以单线态氧为主的活性氧族。活性氧族可以与各种分子发生反应, 诱导胶原纤维的氨基 (团) 之间发生化学交联反应 (II 型光化学反应), 从而增加了胶原纤维的机械强度和抵抗角膜扩张的能力<sup>[3]</sup>。波长 370nm 被用于 CCL, 是因为核黄素在此波长有一个吸收峰<sup>[4]</sup>。角膜的生物力学属性取决于胶原纤维、胶原纤维束和它们的空间结构组成。通过 CCL 可使角膜的生物力学强度加强。

**1.2 超微结构改变** 角膜基质层 (占角膜厚度 90%) 共包含有 200 ~ 250 个胶原纤维板层, 板层之间重在一起, 各层之间充满黏多糖。人类角膜中的胶原主要是 I 型胶原和 VI 型胶原, 其他还有 III, V, VII, VIII 型胶原。I 型胶原为粗横纤维, 呈网状排列, 构成基质的支架, VI 型胶原为丝状结构, 在胶原纤维间起连接作用, 二者对维持角膜机械张力起主要作用<sup>[5]</sup>。Wollensak 等<sup>[6]</sup> 对紫外光核黄素引起角膜

硬度增加的机制进行了研究。对新西兰大白兔进行 CCL 治疗 4h 后处死,取角膜制作超薄切片,在电镜下观察角膜胶原纤维直径,发现经过治疗后同 1 眼,前部(50 $\mu\text{m}$  深度)基质胶原纤维直径比后部(350 $\mu\text{m}$  深度)基质增加 9.3%。前部角膜基质的胶原纤维直径比未处理的对侧眼增加 12.2%,后部角膜基质的胶原纤维直径比未处理的对侧眼增加 4.6%。这一超微结构的改变正是 CCL 疗法提高角膜机械强度的解剖学基础,而胶原纤维直径增粗在前部基质更为显著,与紫外光通过基质时迅速衰减和核黄素吸收紫外光主要在前部基质有关。

**1.3 耐酶性** 角膜内含有各种酶,例如磷酸酯酶、淀粉酶、三磷酸腺苷酶、胆碱酯酶、胶原酶等,这些酶在上皮和内皮细胞内含量较基质多<sup>[5]</sup>。特别是已经发生角膜溃疡的角膜,不管是感染菌属产生的酶还是自身免疫反应作用,其含酶量及种类也增加。研究发现,经过紫外光核黄素交联的角膜对抗各种酶消化作用的能力显著加强。Spoerl 等<sup>[7]</sup>研究角膜经过胃蛋白酶、胶原酶和胰蛋白酶作用后,交联后的角膜分别在第 13d、第 14d 和第 5d 出现溶解,而未经处理的角膜分别在第 6d、第 6d、第 2d 出现溶解。提示 CCL 或许可以应用于角膜溃疡的治疗<sup>[2]</sup>。

## 2 操作方法

**2.1 常用操作** 首先除去角膜中央直径为 9mm 区域的上皮,将溶解于 200g/L 右旋糖苷的 1g/L 核黄素滴加到角膜表面,每 3min 1 次,持续 30min,在裂隙灯蓝光照射下,确认紫外光照射前核黄素已经进入前房。用波长为 370 $\pm$ 5nm,辐射度为 3mW/cm<sup>2</sup> 的紫外光照射 30min,相当于 3.4J 的总照射能量,光束的直径控制为 9mm。在照射过程中,每 5min 用核黄素、右旋糖苷和表面麻醉剂冲洗 1 次角膜表面。照射结束后,抗生素眼膏涂眼,并用浸有 3g/L 氧氟沙星的绷带型接触镜盖眼,直至角膜上皮愈合。此方法主要要点:(1)必须将角膜上皮去掉,以保证核黄素能够扩散进入角膜基质;(2)在紫外光照射前,必须用 1g/L 核黄素溶液滴加到角膜表面最少 30min;(3)紫外光辐射度为 3mW/cm<sup>2</sup>,紫外光必须为单一波长 370nm;(4)光束的直径控制为 7~9mm;(5)接受交联治疗的角膜厚度必须 >400 $\mu\text{m}$ ,以确保角膜内皮不受损害。

**2.2 改进操作方法** 最初的研究认为不去上皮将影响核黄素的渗透。然而 Pinelli<sup>[8]</sup>的研究发现,事情恰恰相反。他们使用 Fluoroscopy 来观察上皮缺失核黄素的吸收情况,并比较角膜交联术去上皮与不去上皮的操作方法与回访调查后发现,去上皮并不是角膜交联术最必须基本的项目之一,是否去上皮对核黄素浸润影响并不大,并且发现去上皮组患者反馈更多的眼部不适,同时两组在随后的视觉功能检查也都相仿(如:夜视力的改进、眩光及光晕的减轻和视觉质量的提高)。其要点为:(1)不去上皮;(2)在 15min 内每隔 5min 滴 5g/L 普托卡因两滴;(3)溶解于右旋糖苷的 1g/L 5-磷酸盐核黄素;(4)用波长为 370 $\pm$ 5nm、辐射度为 3mW/cm<sup>2</sup> 的紫外光照射 30min,相当于 3.4J 的总照射能量;(5)光束的直径控制为 7mm(即角膜中心直径 7mm);(6)在照射过程中,每 3min 用核黄素溶液冲洗 1 次角膜表面,防止角膜干燥。(7)UVA 二极管距角膜 1cm<sup>[9,10]</sup>。不去上皮即可避免角膜感染, haze, 上皮愈合时间长等术后并发症,减少术后不适症状。为了使光敏剂更好的吸收, McCall 等<sup>[11]</sup>研究发现紫外光核黄素催化交联反应需要的单线态氧,依赖重水延长其半衰期。实验证明作为核黄素溶解媒体的重水用于 CCL,可减少核黄素浓度或增加了角膜的机械强度。Leccisotti 教授利用庆大霉素预处理角膜 3h,随后用麻醉药奥布卡因滴入角膜,最后加入核黄素溶液行紫外光照射。随访 0.5a,平均最佳

矫正视力(BCVA)提高 0.15(其中无改进有 21 眼,11 眼得到提高,1 眼视力下降),平均屈光度改进 1.30D;经角膜内皮镜示:内皮密度在 6mo 内无任何改变。光敏剂维生素 B<sub>2</sub> 化学结构中有两个氧链,它被 UVA 照射后两个氧离子作用胶原交联,光敏剂维生素 C 化学结构中有 3 个氧链,由此结构可推导出它能更好更快的吸收光线产生活性氧族<sup>[6]</sup>。此外,应用现在的技术(如角膜厚度测量仪)可克服目前对角膜治疗厚度的限制(即治疗角膜原则需 >400 $\mu\text{m}$ )。这种趋势似乎是必要的。Kymionis 等<sup>[12]</sup>研究两组圆锥角膜,中心角膜厚度分别为 440,435 $\mu\text{m}$ 。一组是进展性圆锥角膜(已用角膜地形图连续观察 6mo),另一组是 LASIK 术后圆锥角膜,角膜陡峭处厚度都 <400 $\mu\text{m}$ ,除厚度 <400 $\mu\text{m}$  区域外分别行去上皮 CCL 治疗。术后 5d 上皮基本愈合,移去角膜接触镜,术后无并发症。随访 9mo 后两组的角膜地形图表现比较稳定,同时用共焦显微镜分析表明内皮细胞密度无改变。

## 3 角膜交联术的安全性

Wollensak 等<sup>[13]</sup>研究了紫外光核黄素交联对角膜基质细胞和内皮细胞的损伤作用,发现兔眼经过交联治疗 24h 后,在深达 300 $\mu\text{m}$  的角膜基质出现了细胞凋亡,且细胞凋亡的深度与辐射的强度呈正相关。在整个治疗过程中角膜温度都保持恒定,没有发现热灼伤<sup>[14]</sup>;另一临床研究发现,在交联治疗后最早 2wk 左右,可以发现在角膜 300 $\mu\text{m}$  处存在分界线,显示浅层交联区与深层未交联区的界限,这可以作为一个观测交联深度的指标。至今尚未发现紫外光核黄素交联引起内皮细胞的损伤。Raiskup 等<sup>[15]</sup>对术后角膜 haze 进行了研究。随访发现:术后 1a,163 只行 CCL 治疗眼中有 91.4% 角膜透明,而出现角膜 haze 与薄角膜(平均 420 $\pm$ 33.9 $\mu\text{m}$ )和高曲率(平均 71 $\pm$ 13.2D)相关。用于交联治疗的紫外光能量约 3.4J/cm<sup>2</sup>(3mW/cm<sup>2</sup>),远远低于可以引起白内障的能量水平 70J/cm<sup>2</sup>;另外,在交联疗法中使用的是 A 波紫外光(UVA),而引起白内障的主要是波长 290~320 $\mu\text{m}$  的 B 波紫外光(UVB)。引起视网膜热或光学损伤的波长在 400~1400 $\mu\text{m}$ ,引起损伤的最小辐射强度是 4.3mW/cm<sup>2</sup>,由于大部分紫外光经过角膜后被角膜基质和核黄素吸收,能达到视网膜的辐射能量已经很小,所以实验研究和临床未发现交联疗法对晶状体和视网膜产生损害<sup>[2]</sup>。

## 4 临床应用

**4.1 圆锥角膜** 紫外线核黄素角膜胶原交联治疗圆锥角膜已在一定范围内应用。2008 年 Raiskup-Wolf 等<sup>[16]</sup>对其临床疗效进行了调研分析:对 130 例 241 眼平均年龄为 30.04 $\pm$ 10.46 岁的患者进行长期随访,最长随访时间为 6a;分别从屈光度、最佳矫正视力(BCVA)、角膜地形图、角膜厚度、眼压进行记录。术前主轴 K 值 62.6 $\pm$ 12.7D,平均最大 K 值为 53.7 $\pm$ 7.5D,平均散光值 6.5 $\pm$ 4.4D,平均最佳矫正视力(BCVA)为 0.39 $\pm$ 0.31logMAR。第 1a,BCVA、散光度、K 值比术前有改进,有的维持稳定状态。角膜交联术后 1a,142 眼中有 53% BCVA 至少提高一行,20% 维持稳定。50% 散光度平均降低 0.93D,36% 不变。主轴 K 值,有 62% 平均降低了 2.86D,17% 进入静止期。最大 K 值有 56% 平均降低了 1.46D,30% 维持不变。散光度、主轴 K 值、最大 K 值最小也可降下 0.50D。第 2a,随访 66 眼,与术前参考值相比较,66 眼中有 57% BCVA 至少提高一行,24% 维持稳定。43% 散光度平均降低 1.20D,42% 不变。其中 60% 主轴 K 值平均降低了 2.21D,19% 进入静止期。最大 K 值有 54% 平均降低了 1.91D,35% 维持不变,1a 屈光度显著降低 2.68D。散光度、主轴 K 值、最大 K 值最小也可降下 0.50D。第 3a,33

眼继续观察,与术前参考值相比较,33 眼中有 58% BCVA 至少提高一行,29% 维持稳定。54% 散光度平均降低 1.45D,14% 不变。其中 78% 主轴 K 值平均降低了 4.84D,2% 进入静止期。最大 K 值有 58% 平均降低了 2.57D,9% 维持不变。散光度、主轴 K 值、最大 K 值最小也可降下 0.50D。测量 IOP 没有统计学意义的改变;平均角膜厚度发生了变化,第 1a 中央角膜厚度均差为  $-2 \pm 12\mu\text{m}$ ,第 2a 则为  $21 \pm 31\mu\text{m}$ 。有 2 例仍是进展性圆锥角膜并再次行紫外线核黄素角膜胶原交联。在目前研究观察及早期实验是没有观察到内皮损伤或白内障等并发症。

#### 4.2 LASIK 术后角膜膨胀与 LASIK 术前紫外光核黄素交联

LASIK 术前检查技术越来越成熟,严格筛选出符合手术的患者,及早发现患者早期疾病,避免了许多术后并发症。由于个体差异,LASIK 始终对角膜产生影响,其中 LASIK 术后角膜扩张为其罕见又非常严重的并发症之一。Hafezi 等<sup>[17]</sup>对因近视散光行 LASIK 术继发医源性角膜扩张的 10 例患者进行了 CCL 治疗,随访 25mo,对术前术后角膜地形图、角膜最大曲率等进行比较,显示术后角膜膨胀被阻止或稳定,角膜最大曲率降低。可能与角膜生物机械力度增加有关。同样 Kohlhaas 等<sup>[18]</sup>对 1 例行 LASIK 术 4mo 后双眼圆锥角膜,行 CCL 治疗圆锥角膜,经各项检查显示圆锥角膜停止了进展。鉴于 LASIK 术后有可能角膜膨胀,是否可对较薄角膜厚度或可疑患者先行紫外光核黄素交联以增加角膜生物机械力度呢? Kampik 等<sup>[19]</sup>对猪角膜进行常规去上皮 CCL,观察行紫外光核黄素交联眼角膜与未交联者分别行 LASIK 手术在消融率、角膜瓣厚度和屈光率区别。其结果显示紫外光核黄素交联减少近视 LASIK 手术后屈光变化。虽然激光消融率不受影响,但是紫外光核黄素交联引起角膜瓣厚度的增加。该研究表明角膜经 CCL 治疗后在行 LASIK 手术时,需要调整角膜板层刀和激光参数,也就间接地支持紫外光核黄素交联使角膜生物应力增加的理论。

#### 4.3 角膜溃疡

由于角膜溃疡中各种组织降解酶在病情发展中发挥了重要的作用,如果可以增强角膜组织对抗酶消化作用的能力,无疑可以延缓组织溃疡的发展<sup>[2]</sup>。受此启发,Moren 等<sup>[20]</sup>对一个由于配戴角膜接触镜引起单眼角膜溃疡的女性进行治疗,实验检查排除单纯疱疹病毒,细菌和棘阿米巴感染,患者最佳矫正视力 (BCVA) 0.02,开始应用广谱抗生素治疗 1mo,角膜继续浸润性溃疡、角膜变薄。考虑患者对常规治疗无效果后,给予患者使用 CCL 治疗。治疗过程中观察患者的疼痛和坏死物质迅速减少,几天内角膜上皮开始恢复,1mo 后上皮完全长好,2mo 后溃疡基本恢复,治疗 9mo 后,BCVA 20/30。这个病例表明 CCL 对感染性角膜炎的治疗有积极的影响,患者治疗后最终的视觉效果令人满意。尽管这项技术并不成熟,但这可能是一种很有前景的治疗角膜炎的新方法。

#### 5 前景与展望

紫外光核黄素角膜交联疗法的出现,为圆锥角膜、医源性角膜扩张、角膜溃疡等疾病的治疗带来了新的希望。尽管实验和临床研究已经初步证实了该疗法的作用机制和疗效,在减轻患者治疗上的不适亦取得了进一步成效,但是作为一个新的治疗手段,紫外光核黄素角膜交联疗法还不够完善,在此基础上不断会有新的疗法产生,并且远期疗效和安全性尚需进一步研究。另外,最近一项研究表明紫外光核黄素交联作用可以提高巩膜的机械强度,进行性近视发病的重要原因可能是巩膜的生物力学强度下降和变薄<sup>[21]</sup>,利用紫外光核黄素交联疗法使巩膜纤维发生交联而增强其强度,阻止或延缓近视的病理进程,但同时手术中需暴露巩膜,对视网膜有细胞毒性作用影响治

疗中辐射范围<sup>[22]</sup>。此外,利用 CCL 使角膜基质发生水合作用(交联程度越高,水肿程度越低),使交联术治疗大疱性角膜病变等病成为了可能<sup>[23]</sup>,然而这一切都需要我们做进一步研究,完善手术方法,提高疗效及应用范围。

#### 参考文献

- 1 Wollensak G. Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope. *Curr Opin Ophthalmol* 2006;17(4):356-360
- 2 Wollensak G, Sporl E. Treatment of keratoconus by collagen crosslinking. *Ophthalmologe* 2003;100(1):44-49
- 3 Spoerl E, Mrochen M, Sliney D, et al. Safety of UVA-riboflavin cross-linking of the cornea. *Cornea* 2007;26(4):385-389
- 4 潘红卫,陈建苏. 紫外光核黄素交联治疗圆锥角膜的研究进展. *眼科研究* 2008;26(5):397-400
- 5 刘祖国. *眼表疾病学*. 北京:人民卫生出版社 2003:5603
- 6 Wollensak G, Wilsch M, Spoerl E, et al. Collagen fiber diameter in the rabbit cornea after collagen crosslinking by riboflavin/UVA. *Cornea* 2004;23(5):503-507
- 7 Spoerl E, Wollensak G, Seiler T. Increased resistance of crosslinked cornea against enzymatic digestion. *Curr Eye Res* 2004;29(1):35-40
- 8 Pinelli R. Update on Corneal Crosslinking. *J Cataract Refract Surg* 2008;24(5):494-500
- 9 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
- 10 Seiler T, Hafezi F. Corneal cross-linking-induced stromal demarcation line. *Cornea* 2006;25:1057-1059
- 11 McCall AS, Kraft S, Edelhauser HF, et al. Mechanisms of corneal tissue cross-linking in response to treatment with topical riboflavin and long-wavelength ultraviolet radiation (UVA). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(1):129-138
- 12 Kymionis GD, Diakonis VF, Coskunseven E, et al. Customized pachymetric guided epithelial debridement for corneal collagen crosslinking. *BMC Ophthalmol* 2009;9:10
- 13 Wollensak G, Spoerl E, Seiler T, et al. Stress-strain measurements of human and porcine corneas after riboflavin-ultraviolet-A-induced crosslinking. *J Cataract Refract Surg* 2003;29(9):1780-1785
- 14 Mencucci R, Mazzotta C, Rossi F, et al. Riboflavin and ultraviolet A collagen crosslinking: *in vivo* thermographic analysis of the corneal surface. *J Cataract Refract Surg* 2007;33(6):1005-1008
- 15 Raiskup F, Hoyer A, Spoerl E. Permanent corneal haze after riboflavin-UVA-induced cross-linking in keratoconus. *J Refract Surg* 2009;25(9):S824-828
- 16 Raiskup-Wolf F, Hoyer A, Spoerl E, et al. Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus: Long-term results. *J Cataract Refract Surg* 2008;34(5):796-801
- 17 Hafwzi F, Kanelloppulos J, Wiltfang R, et al. Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet A to treat induced keratectasia after laser *in situ* keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2007;33(12):2035-2040
- 18 Kohlhaas M, Spoerl E, Speck A, et al. A new treatment of keratectasia after LASIK by using collagen with riboflavin/UVA light cross-linking. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2005;222(5):430-436
- 19 Kampik D, Ralla B, Keller S, et al. Influence of corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-a irradiation on excimer laser surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(8):3929-3934
- 20 Moren H, Malmso M, Mortensen J, et al. Riboflavin and ultraviolet a collagen crosslinking of the cornea for the treatment of keratitis. *Cornea* 2010;29:102-104
- 21 Awetissow ES. Unterlagen zur entstehungstheorie der myopie. mitteilung die sclera in der pathogenese der progredienten myopie. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1980;176:777-781
- 22 Wollensak G, Iomdina E, Dittert DD, et al. Cross-linking of sclera collagen in the rabbit using riboflavin and UVA. *Acta Ophthalmol Scand* 2005;83:477-482
- 23 Wollensak G, Aurich H, Wirbelauer C. Potential use of riboflavin/UVA cross-linking in bullous keratopathy. *Ophthalmic Res* 2009;41:114-117