

角膜交联疗法在非扩张性角膜病变中的应用研究进展

武静^{1,2}, 张敬法³

引用:武静,张敬法. 角膜交联疗法在非扩张性角膜病变中的应用研究进展. 国际眼科杂志, 2025,25(4):573-576.

基金项目:国家自然科学基金面上项目(No.82171062)

作者单位:¹(200336)中国上海市同仁医院 上海交通大学医学院附属同仁医院;²(030027)中国山西省太原市,西山煤电集团有限责任公司职业病防治所;³(518000)中国广东省深圳市,香港中文大学(深圳)犇亚国际眼科研究所

作者简介:武静,博士,主治医师,研究方向:视网膜疾病、干眼、眼表疾病。

通讯作者:张敬法,博士,研究员,副主任医师,博士研究生导师,研究方向:眼底疾病. 13917311571@139.com

收稿日期:2024-08-03 修回日期:2025-02-21

摘要

近年来,随着角膜交联技术的发展,使用核黄素和紫外线的角膜交联疗法已越来越广泛地应用于眼科疾病领域,其适应证不仅适用于圆锥角膜等角膜扩张症,还扩展到各类感染性角膜炎、角膜化学伤、大泡性角膜病变和屈光手术等。角膜交联疗法作为治疗角膜疾病的非侵入性的干预方法,具有创伤小、恢复快、操作简单、安全性高等优点。文章旨在介绍角膜交联疗法的作用机制,重点阐明角膜交联疗法应用新进展,以及在治疗感染性角膜炎、化学烧伤、大泡性角膜病变、边缘性角膜病变等非扩张性角膜疾病中的疗效和安全性,有望有助于多种非扩张性角膜疾病治疗。

关键词:角膜交联疗法;核黄素;紫外线;角膜疾病

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2025.4.09

Advancement of corneal cross - linking therapy in non-expanding corneal lesions

Wu Jing^{1,2}, Zhang Jingfa³

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No.82171062)

¹Tongren Hospital; Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200336, China; ²Xishan Coal Electricity Corporation Occupational Disease Prevention and Control Institute, Taiyuan 030027, Shanxi Province, China; ³The Primasia International Eye Research Institute of the Chinese University of Hong Kong (Shenzhen), Shenzhen 518000, Guangdong Province, China

Correspondence to: Zhang Jingfa. The Primasia International Eye Research Institute of the Chinese University of Hong Kong (Shenzhen), Shenzhen 518000, Guangdong Province, China. 13917311571@139.com

Received:2024-08-03 Accepted:2025-02-21

Abstract

• In recent years, with the development of corneal cross-linking technology, corneal cross - linking therapy combined with adopting riboflavin and ultraviolet has been widely used in several corneal disorders, not only for keratoconus, but also for other corneal diseases, including infectious keratitis, chemical corneal injury, bullous keratopathy, and refractive surgery. Corneal cross-linking is a non-invasive procedure with the virtue of minor damage, rapid rehabilitation, convenient operation, and high safety. This review aims to investigate the mechanism of corneal cross - linking therapy, emphasizing the new progress of its efficacy and safety in the application of treating non - expanding corneal diseases, including infectious keratitis, chemical burns, bullous keratopathy and marginal degeneration. Corneal cross-linking therapy may be potentially helpful in the treatment of non-expanding corneal diseases.

• KEYWORDS: corneal cross - linking; riboflavin; ultraviolet radiation; corneal diseases

Citation: Wu J, Zhang JF. Advancement of corneal cross-linking therapy in non-expanding corneal lesions. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2025,25(4):573-576.

0 引言

随着工业领域高分子合成材料的迭代更新和医工交叉领域的不断融合,1997年,Spörl等^[1]首次将交联技术应用用于圆锥角膜的治疗。此后,角膜交联技术在治疗圆锥角膜疾病中的应用不断推广改进,并于2016年正式获得美国食品药品监督管理局的批准认证,角膜交联技术的应用范围也得到了进一步扩展。以往对角膜交联技术的应用主要集中在圆锥角膜和其他扩张性角膜疾病,角膜交联可以有效预防和治疗角膜扩张膨隆。随着该技术发展,其在感染性角膜炎、化学性角膜损伤、大泡性角膜病变、边缘性角膜变性等非扩张性角膜疾病中的应用也引起广泛关注。

角膜交联疗法主要通过将光活化发色团核黄素作为光敏剂,波长370 nm紫外线A(ultraviolet A,UVA)持续照射核黄素,导致活性氧自由基的产生,从而增加角膜基质胶原纤维间的共价键交联,达到增强角膜机械强度,使角膜生物学性能发生改变。核黄素作为经典的光敏剂,在角膜交联术中发挥着重要作用,但Arboleda等^[2]在治疗感染性角膜炎时发现玫瑰红作为光敏剂介导的光化学治疗对治疗真菌性角膜炎可能更为有效,玫瑰红介导的光化学治疗成功抑制了角膜真菌的生长,这为选择特殊光敏剂治疗角膜疾病提供了新思路。同时,交联剂核黄素的浓度根据不同的角膜疾病情况也进行了进一步区分,还可以通过角膜局部补充丁卡因、苯扎氯铵、乙二胺四乙酸和氨丁三醇等药物,提高核黄素的角膜渗透性。

随着对角膜交联疗法应用的不断深入研究,交联模式经过不断研发改进呈现多样化,由过去单一的去上皮角膜交联模式发展到经上皮角膜交联、快速角膜交联、脉冲角膜交联等交联方法。角膜交联疗法作为治疗角膜疾病的微创干预方法,具有创伤小、恢复快、相对安全等优点,为众多角膜疾病的治疗带来里程碑式的变革。目前,角膜交联疗法除了用于经典的圆锥角膜等扩张性角膜疾病的治疗外^[3],逐渐应用到感染性角膜炎、化学烧伤、角膜大泡性病变等疾病的治疗和角膜屈光手术辅助治疗,极大扩展了角膜交联疗法的应用范围。本文旨在介绍角膜交联疗法的作用机制,重点阐明角膜交联疗法应用新进展,以及它们在治疗非扩张性角膜疾病中的疗效和安全性,有望有助于多种角膜非扩张疾病治疗。

1 角膜交联疗法的作用机制

在全球圆锥角膜和扩张性角膜病共识和我国最新发布的角膜交联术治疗扩张性角膜疾病专家共识中,均强调了核黄素和UVA通过诱导角膜基质内部结构形成光化学交联,从而加强角膜生物力学性的整体作用^[4-5]。在角膜交联中,核黄素和UVA通过氧化反应和糖基化途径促进交联,在分子水平层面,角膜胶原单体之间的交联可通过酶化学反应、糖基化或氧化途径形成。由于衰老过程中发生赖氨酰氧化酶的酶交联反应以及糖尿病患者易发生糖基化反应,从而原纤维和蛋白多糖在角膜基质中存在较高的交联,因此40岁以上人群和糖尿病患者圆锥角膜发病率较低^[6]。

1.1 氧化反应途径 I型和II型氧化反应均参与角膜交联发生机制。核黄素吸收UVA后转化为激活状态的单重态核黄素分子,然后转化为三重态核黄素,在此过程中发生I型(非氧介导的)氧化过程,促进分子内和分子间共价键的形成,从而将胶原单体转化为交联聚合物。当UVA照射产生活性氧时,发生II型(氧介导的)氧化反应,这种活性中间体成为氢化物和电子转移的中转站,在角膜胶原纤维和基质之间形成共价键^[7],了解这些过程对于揭示影响角膜交联疗效的因素至关重要。

1.2 糖基化途径 除了氧化反应外,核黄素和UVA还通过糖基化终产物介导机制促进角膜蛋白多糖和胶原原纤维内的糖基化交联^[8]。此外,核黄素还可以吸收UVA,作为UVA的光学缓冲液降低对角膜内皮、晶状体和视网膜等结构的损伤风险。

2 角膜交联疗法在感染性角膜炎中的应用进展

研究发现核黄素激发释放氧自由基,破坏角膜中微生物细胞膜和胞质,UVA可以直接损伤微生物的DNA和RNA,从而抑制微生物复制。此外,角膜交联疗法能增强角膜抵抗病原微生物分泌的蛋白酶和胶原酶^[9-10]。因此,角膜交联疗法有望成为感染性角膜炎的重要补充治疗。

2.1 细菌性角膜炎 细菌性角膜炎作为常见的角膜疾病,可导致患者视力严重受损。在世界范围内,细菌性角膜炎是导致单眼盲的主要病因,据不完全统计,细菌性角膜炎占到穿透性角膜移植手术适应证的5.1%~32.3%^[11-12]。2000年首次报道利用核黄素和UVA角膜交联成功治疗角膜溃疡^[13],此后角膜交联疗法治疗感染性角膜炎的研究报道逐渐增多^[14-16]。病原体在致病过程中产生各种促进角膜基质溶解的酶,如胶原酶、胃蛋白酶、胰蛋白酶等,作用于角膜基质中的胶原纤维,加速角膜发生溶解,导致

角膜溃疡。角膜交联疗法可以抑制角膜胶原酶活性,减轻角膜基质溶解并明显缩短细菌性角膜炎的愈合时间,增加角膜生物力学强度,降低和延缓角膜移植的必要性,Meta分析表明角膜交联疗法对细菌性角膜炎治疗成功率达85%以上,对该疾病治疗和预后具有重要意义^[17]。

有研究将细菌性角膜炎的患者随机分为对照组和角膜交联治疗组,对照组仅接受常规的局部广谱抗生素眼液治疗,角膜交联治疗组接受局部抗生素和角膜交联联合治疗。角膜交联治疗组溃疡完全缓解较对照组显著增高;此外,使用角膜交联治疗的患者平均缓解期更短^[18]。Li等^[14]对65眼感染性角膜炎患者进行角膜交联治疗并随访6 mo,总体有效率高达93.85%,无角膜失代偿等并发症。治疗6 mo后,患者视力(LogMAR)较治疗前明显改善(1.00 ± 0.75 vs 0.22 ± 0.29 , $P<0.05$)。

Knyazer等^[19]报道联合加速角膜交联治疗显著缩短细菌性角膜溃疡愈合时间。患者70例70眼角膜溃疡灶直径为2~7 mm,溃疡深度不超过300 μm ,其中39眼采用角膜交联联合抗生素滴眼液治疗,31眼作为对照组单纯采用抗生素滴眼液治疗。联合治疗组角膜上皮完全愈合时间较单纯抗生素治疗组明显缩短。

此外,角膜交联治疗对于治疗穿透性角膜移植术后发生角膜感染患者、抑制角膜植片宿主排斥反应具有重要意义。Ozbek-Uzman等^[20]研究发现,对于穿透性角膜移植术后并发角膜感染患者,与单纯药物治疗相比,联合角膜交联治疗患者具有更高的治愈率、角膜感染愈合时间显著缩短($P=0.02$),并且移植物失败率显著降低($P=0.08$)。

2.2 真菌性角膜炎 目前,角膜交联疗法对真菌性角膜炎治疗效果仍存在争议。Uddaraju和Prajna两个独立研究团队均认为,真菌性角膜炎采用角膜交联疗法治疗,角膜穿孔和视力下降的风险增加^[19,21]。Prajna等^[9]通过对111例真菌性角膜炎患者多中心、随机对照研究表明,单独使用抗真菌药与使用抗真菌药物联合角膜交联治疗相比,二者在治疗24 h后真菌培养阳性率、角膜上皮再生率和溃疡灶面积均没有差异。此外,联合治疗组在治疗3 wk,3 mo时的最佳矫正视力有所下降。然而有研究表明角膜交联疗法对真菌性角膜炎有辅助治疗作用^[22-23]。Wei等^[24]将41例真菌性角膜炎患者随机分为两组,试验组同时使用角膜交联和抗真菌药物,对照组仅使用抗真菌药物。研究表明,联合使用角膜交联加快溃疡愈合速度,降低用药频率,并显著降低溃疡深度。

2.3 棘阿米巴性角膜炎 近年来,角膜交联疗法用于治疗棘阿米巴性角膜炎也进行了积极探索,并取得了一定疗效。该类患者棘阿米巴在角膜滋生致病后通常临床表现为眼睛剧烈疼痛,Garduño-Vieyro等^[25]报道采用紫外线核黄素角膜交联疗法治愈1例54岁女性棘阿米巴感染性角膜炎患者。该患者药物治疗无效,视力仅为0.05,角膜交联治疗24 h后,患者眼部疼痛症状明显缓解,角膜雾状水肿减轻,治疗3 wk后眼部不适症状基本全部缓解,角膜逐渐恢复透明,视力上升至0.6,随访5 mo,该患者角膜炎无复发,视力提高到1.0。另1例31岁男性患者由于配戴角膜接触镜不规范引起棘阿米巴性角膜炎,由于无法耐受药物治疗的毒性和长期角膜的剧烈疼痛,患者选择角膜交联治疗,经过4 wk治疗后,角膜疼痛明显缓解,治疗10 wk后角膜溃疡深度和面积均明显减小,治疗结束后随访3 mo,棘阿米巴性角膜溃疡未见复发^[26]。

3 角膜交联疗法在化学烧伤中的应用进展

在感染性角膜炎中,角膜通过紫外线核黄素共价交联可以抑制导致角膜基质溶解的胶原酶、胰蛋白酶等,但是临床上角膜交联对于治疗眼部严重酸、碱化学烧伤引起的角膜溶解是否有效却鲜有报道,目前仍多处于临床前探索阶段,其具体作用机制、疗效及安全性尚需临床验证和观察。利用兔角膜碱烧伤模型,Kesim 等^[27]发现角膜交联能够有效阻止角膜胶原纤维破坏和基质溶解,促进碱烧伤角膜上皮愈合、减轻角膜基质水肿、新生血管形成,降低角膜白细胞渗透;Wang 等^[28]发现角膜交联还能减轻角膜新生血管和淋巴管的生成,降低角膜 CD31 的表达并升高淋巴管内皮受体-1 的表达,从而抑制碱化学烧伤引起的角膜新生血管。目前临床上严重酸、碱化学烧伤患者往往症状严重、预后不良,角膜交联疗法作为辅助疗法有望为化学烧伤患者的角膜治疗和保护提供新的思路和方式。

4 角膜交联疗法在大泡性角膜病变中的应用进展

Fuchs 角膜内皮营养不良、白内障术后角膜失代偿、绝对期青光眼、外伤等不同病因引起角膜水肿,最终形成大泡性角膜病变,导致患者视力严重下降并出现疼痛、畏光、流泪等严重刺激症状,角膜交联疗法通过改良核黄素制剂可以治疗各种原因引起的大泡性角膜病变。核黄素制剂的改良主要有术前使用 40% 的高浓度葡萄糖或术中加入 70% 的甘油,用于角膜脱水从而减轻角膜水肿。通过该方法治疗,患者角膜水肿减轻,最佳矫正视力提高。共聚焦显微镜观察发现治疗后患者角膜基质纤维排列较治疗前整齐致密,无角膜大泡破裂发生,并且预后好,减少二次手术的可能性^[29-30]。

也有研究认为,角膜交联疗法治疗大泡性角膜病变虽然经过短期(4 wk)随访可以取得一定治疗效果,然而,经过 12 mo 随访观察,其远期疗效与传统方法治疗效果并无显著差别^[31],仍需进一步临床观察其长期疗效。对于部分需要进行角膜移植的严重大泡性角膜病变患者,术前先行角膜交联治疗减轻角膜水肿缓解患者疼痛,可为后续寻找合适角膜供体、择期角膜移植手术提供了时间窗,确保了角膜移植手术的成功率。

5 角膜交联疗法在辅助屈光性手术中的应用进展

角膜交联疗法与激光辅助原位角膜磨镶术(laser-assisted *in situ* keratomileusis, LASIK)、准分子激光角膜上皮瓣下磨镶术(laser-assisted subepithelial keratomileusis, LASEK)和全飞秒激光小切口角膜基质内透镜取出术(femtosecond laser small incision lenticule extraction, SMILE)等屈光性手术联合应用扩展了屈光性手术适应证和提高了其安全性^[32]。角膜交联疗法与激光近视手术联合应用,除了可以有效预防圆锥角膜和角膜扩张症发生以外^[33-34],还可以维持角膜形态稳定、加强角膜基质纤维密度、减少高度近视术后屈光回退、从而加强角膜生物力学强度、提高屈光矫正的精确性和视觉质量^[35]。

高度近视患者由于术中需要切削更多的角膜基质,角膜厚度明显变薄,导致术后发生屈光回退并发症的风险增大,制约了高度近视患者屈光矫正手术的适应证和安全有效性。研究报道,行飞秒激光辅助的准分子激光原位角膜磨镶术(femtosecond laser-assisted excimer laser *in situ* keratomileusis, FS-LASIK)的患者完成激光切削后,用 0.22% 将核黄素浸润角膜基质 90 s,370 nm 波长的紫外线 A 照射角膜 90 s,照射参数为 30 mW/cm²,总能量

2.7 J/cm,使角膜基质胶原蛋白产生聚合反应,从而增强角膜生物力学,术后随访 3 mo,角膜不规则散光度和生物力学参数趋于稳定,患者获得良好的术后视觉质量^[35]。然而,角膜交联疗法在辅助屈光性手术中的应用方式及长期安全有效性观察仍需进一步观察。

6 角膜交联疗法在角膜边缘变性中的应用进展

角膜交联疗法不仅可用于治疗中央角膜变薄,对不同原因引起的角膜边缘变性导致的周边角膜变薄患者也同样适用。角膜边缘变性以渐进性角膜变陡、变薄和屈光变化为特征,这些疾病严重影响患者视力和生活质量。透明边缘角膜变性(pellucid marginal degeneration, PMD)好发于双眼,表现为角膜进行性非炎症性病变,角膜下方 4:00-8:00 位逐渐变薄,从而引起角膜不规则散光,视力逐渐下降^[36]。通过采用角膜交联疗法治疗 PMD,治疗后随访,患者下方角膜厚度增加、角膜散光度数较前降低,矫正视力明显提高,无明显并发症^[37]。此外,研究报道,角膜交联疗法同样对 Terrien 边缘性角膜变性(Terrien marginal degeneration, TMD)有效,既往有研究对 1 例 28 岁双眼进展性 TMD 患者进行了去上皮角膜交联治疗,并经过长达 9 a 的随访,发现该患者角膜曲率和矫正视力仍较治疗前好转^[38]。角膜交联治疗有望为该类药物早期阶段的治疗提供新的途径。

7 总结与展望

随着对角膜交联技术的深入研究,使其对角膜疾病治疗和管理应用范围不断扩展,除了经典的角膜扩张疾病领域的应用,角膜交联技术在感染性角膜炎、眼化学伤和其他非扩张性角膜相关疾病领域应用越来越广泛。新近研究将该技术应用到高度近视后巩膜加固,通过角膜交联提高巩膜硬度和纤维密度,防止后巩膜葡萄肿的进一步发展,从而有效抑制高度近视患者屈光度进一步增加和眼轴的延长,引起人们广泛关注^[39-40]。随着角膜交联疗法治疗方式不断改进,其作用机制深入解析,大大扩展了适应证范围,但其对角膜稳态和生物力学改变的影响并未完全明了,仍需开展更大规模的长期研究来验证新的交联疗法的有效性和安全性。角膜交联疗法的应用为众多眼疾病的治疗带来了新的变革,已成为角膜扩张症的有力治疗选择,并有望成为感染性角膜炎、角膜化学烧伤等角膜疾病以及辅助矫正屈光不正等治疗的有效补充。

利益冲突声明: 本文不存在利益冲突。

作者贡献声明: 武静论文选题与修改,初稿撰写;张敬法选题指导,论文修改。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

- [1] Spörl E, Huhle M, Kasper M, et al. Increased rigidity of the Cornea caused by intrastromal cross-linking. *Ophthalmologie*, 1997, 94(12): 902-906.
- [2] Arboleda A, Miller D, Cabot F, et al. Assessment of rose Bengal versus riboflavin photodynamic therapy for inhibition of fungal keratitis isolates. *Am J Ophthalmol*, 2014, 158(1): 64-70.e2.
- [3] 郭林新,周春阳.应用带蒂角膜上皮瓣下等渗核黄素及恢复上皮瓣的快速角膜胶原交联术治疗薄圆锥角膜. *国际眼科杂志*, 2024, 24(9): 1502-1505.
- [4] Gomes JAP, Tan D, Rapuano CJ, et al. Global consensus on keratoconus and ectatic diseases. *Cornea*, 2015, 34(4): 359-369.
- [5] 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,2023,25:881-888.

[6] 孙靖茹.糖尿病视网膜病变患者的角膜生物力学研究.郑州大学,2021.

[7] Seiler TG, Komminou MA, Nambiar MH, et al. Oxygen kinetics during corneal cross-linking with and without supplementary oxygen. *Am J Ophthalmol*, 2021,223:368-376.

[8] Kling S, Hammer A, Netto EAT, et al. Differential gene transcription of extracellular matrix components in response to *in vivo* corneal crosslinking (CXL) in rabbit corneas. *Transl Vis Sci Technol*, 2017,6(6):8.

[9] Prajna NV, Radhakrishnan N, Lalitha P, et al. Cross-linking-assisted infection reduction: a randomized clinical trial evaluating the effect of adjuvant cross-linking on outcomes in fungal keratitis. *Ophthalmology*, 2020,127(2):159-166.

[10] Vajpayee RB, Shafi SN, Maharana PK, et al. Evaluation of corneal collagen cross-linking as an additional therapy in mycotic keratitis. *Clin Exp Ophthalmol*, 2015,43(2):103-107.

[11] Matthaei M, Sandhaeger H, Hermel M, et al. Changing indications in penetrating keratoplasty: a systematic review of 34 years of global reporting. *Transplantation*, 2017,101(6):1387-1399.

[12] Ferreira CS, Figueira L, Moreira-Gonçalves N, et al. Clinical and microbiological profile of bacterial microbial keratitis in a Portuguese tertiary referral center—where are we in 2015? *Eye Contact Lens*, 2018,44(1):15-20.

[13] Schnitzler E, Spörl E, Seiler T. Irradiation of Cornea with ultraviolet light and riboflavin administration as a new treatment for erosive corneal processes, preliminary results in four patients. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2000,217(3):190-193.

[14] Li M, Yu T, Gao X, et al. Accelerated corneal collagen cross-linking in clinical management of infectious keratitis. 2020, 48(6):300060520926411.

[15] Kodavoor SK, Tiwari NN, Ramamurthy D. Profile of infectious and sterile keratitis after accelerated corneal collagen cross-linking for keratoconus. *Oman J Ophthalmol*, 2020,13(1):18-23.

[16] Gulias - Cañizo R, Benatti A, De Wit - Carter G, et al. Photoactivated chromophore for keratitis—corneal collagen cross-linking (PACK - CXL) improves outcomes of treatment - resistant infectious keratitis. *Clin Ophthalmol*, 2020,14:4451-4457.

[17] Papaioannou L, Miligkos M, Papathanassiou M. Corneal collagen cross-linking for infectious keratitis: a systematic review and meta-analysis. *Cornea*, 2016,35(1):62-71.

[18] Kowalska ME, Pot SA, Hartnack S. Photoactivated chromophore for keratitis—corneal cross-linking (PACK - CXL) - a scoping review based on preclinical studies. *Transl Vis Sci Technol*, 2024,13(7):14.

[19] Knyazer B, Krakauer Y, Tailakh MA, et al. Accelerated corneal cross-linking as an adjunct therapy in the management of presumed bacterial keratitis: a cohort study. *J Refract Surg*, 2020, 36(4):258-264.

[20] Ozbek-Uzman S, Yalniz-Akkaya Z, Burcu A. Corneal collagen cross-linking with photoactivated chromophore for infectious keratitis after penetrating keratoplasty. *Cornea*, 2020,39(3):283-289.

[21] Uddaraju M, Mascarenhas J, Das MR, et al. Corneal cross-linking as an adjuvant therapy in the management of recalcitrant deep stromal fungal keratitis: a randomized trial. *Am J Ophthalmol*, 2015,160(1):131-134.e5.

[22] Chen YX, Miao XY, Gao MH, et al. Comparison of modified corneal cross-linking with intrastromal voriconazole for the treatment of fungal corneal ulcer. *Exp Ther Med*, 2021,22(1):786.

[23] Lombardo M, Bernava GM, Serrao S, et al. Predicting corneal cross-linking treatment efficacy with real-time assessment of corneal riboflavin concentration. *J Cataract Refract Surg*, 2023,49(6):635-641.

[24] Wei AJ, Wang KD, Wang Y, et al. Evaluation of corneal cross-linking as adjuvant therapy for the management of fungal keratitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2019,257(7):1443-1452.

[25] Garduño-Vieyra L, Gonzalez-Sanchez CR, Hernandez-Da Mota SE. Ultraviolet-a light and riboflavin therapy for Acanthamoeba keratitis: a case report. *Case Rep Ophthalmol*, 2011,2(2):291-295.

[26] Watson SH, Shekhawat NS, Daoud YJ. Treatment of recalcitrant Acanthamoeba keratitis with photoactivated chromophore for infectious keratitis corneal collagen cross-linking (PACK-CXL). *Am J Ophthalmol Case Rep*, 2022,25:101330.

[27] Kesim E, Pirhan D, Yardimoglu Yilmaz M, et al. Comparative analysis of matrix-regenerating agent and corneal cross-linking in an experimental alkali burn rabbit model. *Curr Eye Res*, 2022,47(2):187-195.

[28] Wang LJ, Wang J, Sun HK, et al. Corneal collagen cross-linking inhibits corneal blood and lymphatic vessels temporarily in alkali-burned rabbits. *Curr Eye Res*, 2022,47(9):1266-1271.

[29] Wollensak G, Aurich H, Wirbelauer C, et al. Potential use of riboflavin/UVA cross-linking in bullous keratopathy. *Ophthalmic Res*, 2009,41(2):114-117.

[30] Hafezi F, Dejica P, Majo F. Modified corneal collagen crosslinking reduces corneal oedema and diurnal visual fluctuations in Fuchs dystrophy. *Br J Ophthalmol*, 2010,94(5):660-661.

[31] Choy BNK, Ng ALK, Zhu MM, et al. Randomized control trial on the effectiveness of collagen cross-linking on bullous keratopathy. *Cornea*, 2020,39(11):1341-1347.

[32] 王丽纯,陈跃国,张钰,等.角膜地形图引导LASEK联合快速角膜交联治疗早期圆锥角膜的临床研究.中华眼科杂志,2019,55(12):904-910.

[33] 刘嫣,张钰,陈跃国.飞秒激光小切口角膜基质透镜取出术后角膜扩张1例.中华眼科杂志,2023,59(6):476-480.

[34] Wang QB, Bi HS, Wang XF, et al. Early changes in corneal densitometry after FS-LASIK combined with accelerated corneal cross-linking for correction of high myopia. *Int J Ophthalmol*, 2024,17(7):1307-1312.

[35] 孙西宇,韦伟,闫洁,等.FS-LASIK联合胶原交联术后角膜形态稳定性的临床观察.临床眼科杂志,2020,28(6):513-517.

[36] Manns RPC, Achiron A, Knyazer B, et al. Use of corneal cross-linking beyond keratoconus: a systemic literature review. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2023,261(9):2435-2453.

[37] Pircher N, Lammer J, Holzer S, et al. Corneal crosslinking for pellucid marginal degeneration. *J Cataract Refract Surg*, 2019,45(8):1163-1167.

[38] Elling M, Kersten-Gomez I, Dick HB. Photorefractive intrastromal corneal crosslinking for the treatment of myopic refractive errors: Six-month interim findings. *J Cataract Refract Surg*, 2017,43(6):789-795.

[39] Konstantopoulos A, Liu YC, Teo EP, et al. Corneal stability of LASIK and SMILE when combined with collagen cross-linking. *Transl Vis Sci Technol*, 2019,8(3):21.

[40] Yasir ZH, Sharma R, Zakir SM. Scleral collagen cross linkage in progressive myopia. *Indian J Ophthalmol*, 2024,72(2):174-180.