

· 专家述评 ·

重视角膜胶原交联术在眼科的临床应用
和研究

陈世豪 王勤美

【摘要】 角膜胶原交联术经过十余年发展,在欧洲已成为治疗膨隆性角膜病变的常规手段,可以有效地阻止角膜膨隆的进展,同时在眼科临床其他方面也有很好的应用前景。目前该技术仍在国家审批过程中,我国作为角膜植片严重匮乏、广泛大量开展角膜屈光手术、严重感染性角膜炎仍是主要致盲因素之一的国家,我们亟需重视对角膜胶原交联术的认识,倡导并推动该技术在我国眼科的研究和临床应用。

【关键词】 角膜胶原交联术; 圆锥角膜; 屈光外科手术; 膨隆性病变

Attaching importance to the clinical application and research of corneal collagen cross-linking in ophthalmology Chen Shihao, Wang Qinmei. Eye Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325027, China

Corresponding author: Wang Qinmei, Email: wqm3@mail.eye.ac.cn

【Abstract】 Corneal collagen cross-linking (CXL) technique has evolved for more than 10 years and used for ectasia disease as a routine treatment in Europe. It has been proved to be a very effective technique to halt the progression of cornea ectasia diseases as well as a very promising technique for other clinical applications in ophthalmology. Currently the treatment is under the approval by SFDA. Being a nation, extremely lacking of donor corneas, high volume of corneal refractive surgery, sever infective keratitis still being one of the main cause to blindness, we should attach importance to understand CXL technique as well as advocate and promote its clinical application and research.

【Key words】 Corneal collagen cross-linking; Keratoconus; Refractive surgical procedure; Ectasia disease

上世纪 90 年代末欧洲始创的角膜胶原交联术 (corneal collagen cross-linking, CXL) 被认为是现代眼科最重要的创新治疗之一^[1], 是目前唯一确认能够阻止膨隆性角膜病变进展的治疗手段^[2]。在 2003 年第 1 篇有关的临床研究文献发表之后, 每隔 3 年 Pubmed 上发表的文献以平均 3 倍的数量激增, 全球范围的角膜胶原交联学术大会已经举办了 10 届, 成为本世纪来眼科领域特别是屈光手术领域最为突出的研究热点之一。经过十余年的研究发展, CXL 已经在欧洲及中东的眼科临床上广泛开展, 全球已有近 400 家眼科医疗机构开展该项技术。国内学者虽然也积极参与研究和临床, 但限于该技术未获国家

食品药品监督管理局的批准, 目前只有寥寥几个机构以临床试验的方式为患者提供服务, 实谓杯水车薪。鉴于该技术在膨隆性角膜病变及其他方面具有应用前景, 笔者认为我们亟需重视对角膜胶原交联术的认识, 倡导并加快推动该技术在我国眼科的临床应用和研究, 特作如下述评。

1 CXL 治疗膨隆性角膜病变

膨隆性角膜病变包括原发性圆锥角膜、继发于屈光手术后的角膜膨隆和透明性边缘性角膜变性等, 其中以原发性圆锥角膜为其典型代表。原发性圆锥角膜是角膜进行性前凸、变薄的非炎性病变, 往往在青少年发病, 常不对称性累及双眼。在人群中的发病率大约在 50/10 000~200/10 000^[3], 约 1/5 的患者将因严重的不规则散光、急性水肿和角膜瘢痕而丧

失视力,最终需角膜移植。在我国,国人捐献器官的意识极其淡薄,再加上眼库技术落后等原因,角膜供体极度匮乏,无法满足患者需求。在CXL出现之前,对圆锥角膜病情进展的实质性控制基本上是束手无策的。在上世纪90年代末,始于欧洲的CXL是控制该疾病进展的强有力手段,它能够有效地在早期阻止病情的进展,能保持较好的视觉质量,并避免和延缓角膜移植,从根本上改变了圆锥角膜的治疗模式和转归,为圆锥角膜患者带来新希望。因此,仅十余年,CXL便迅速在临床上获得广泛应用。

CXL的基本原理是利用紫外线A(UVA-370 nm)照射作为光敏剂的核黄素(Vitamin B2),产生单线态氧和自由基,诱导角膜胶原的氨基发生化学交联,从而增加角膜机械强度和抵抗角膜扩张能力,阻止和延缓膨隆性角膜病变的进展,维持角膜生物力学的稳定^[4]。随着基础研究的持续开展,我们对CXL的作用原理正在进一步深入。第1篇对照临床研究发现CXL手术可以有效阻止圆锥角膜的进展,治疗眼的最大K值平均下降2.01 D,SE平均下降1.14 D,而22%对照眼继续进展,K值增加1.48 D^[5]。Wollensak和Seilier团队在该研究中率先提出的治疗方案,建立了CXL治疗的标准并作为评估安全性和有效性的基础。该方案被称为“Dresden Protocol”,是在表麻下去除角膜中央8~9 mm区域的上皮,滴用等渗0.1%核黄素溶液30 min,裂隙灯显微镜下确认核黄素完全渗透基质时,用辐照度为3 mW/cm²的紫外线A(UVA-370 nm)照射30 min,总剂量为5.4 mJ/cm²,为避免角膜内皮损伤,照射时角膜基质最低安全厚度需为400 μm^[6]。之后,多项大样本长期随访的研究证明了手术的有效性和安全性^[7]。随着日益增多的临床应用和研究,人们对CXL治疗的适应证、并发症及处理更为明确,为更安全有效开展该技术奠定了基础。

治疗方案也在不断发展过程中,主要分两类:保留上皮方案和快速交联方案。

角膜上皮的紧密连接会阻挡核黄素的渗透,但保留上皮可以避免经典去上皮方式可能出现的大部分并发症,如感染、上皮愈合延迟、疼痛和haze等并能治疗基质厚度低于400 μm的薄角膜。因此研究者探索了多种方式如助渗剂、飞秒辅助和离子辅助导入等方式来辅助和加速核黄素透过上皮到达基质。目前对保留上皮和去上皮方式产生交联作用的等效性存在一些争议^[8-9]。保留上皮方案的研究中显示角膜硬度的增强效果低于去上皮方案者,可能和核黄素在基质的渗透程度不够有关。2种处理上皮

方式的交联疗效,需要进一步严格随机对照研究的验证。

常规治疗3 mW/cm²紫外线需要照射30 min,暴露时间过长,除了导致患者舒适度下降和治疗时间过长,还可能增加角膜细胞损伤和凋亡。根据Bunsen-Roscoe法则,光化学的生物效应和总能量有关,而总能量是由辐照度和照射时间决定的。理论上,在维持同样治疗效应,可以通过提高辐照度(7、9、10、15、30、45 mW/cm²)来缩短照射时间,由此出现了快速交联的方案^[10],时间可以缩短到几分钟以内。因为缺少大样本的对照研究,对于快速交联和常规交联的等效性存在不同的认识^[10-11]。快速交联产生的交联深度可能会比常规交联更为浅表。这样又出现一个问题,对于不同的个体,交联方案是否需要个性化,紫外线的总剂量和交联深度多少是最合适的。这方面的研究还非常缺乏,亟需更多的研究来验证。

术后继发膨隆是角膜屈光手术最棘手的并发症,2005年第1篇个例报道CXL成功阻止LASIK术后的角膜膨隆^[11],给角膜屈光手术医师带来了极大的支持。随访时间较长的相对大样本的研究也证实治疗安全有效,CXL后膨隆稳定,并且最大K值下降、BCVA上升,像差、角膜地形图多项指数均变规则^[12],可以避免和延缓角膜移植。目前认为在术后一旦确认发生继发性角膜膨隆,尽早治疗可能会帮助患者保留比较理想的实用视力。

2 联合性角膜屈光手术

以准分子激光手术为代表的角膜屈光手术经过30年的发展已然趋于完美,能够给患者带来良好的视觉质量,但确实也减弱了部分角膜生物力学张力。恰恰角膜胶原交联术增强角膜生物力学张力的特点能够弥补这一不足,国外研究者联合准分子激光手术和角膜胶原交联术为常规屈光不正患者提供既能矫正屈光不正又能维持角膜生物力学张力的治疗方式^[13]。希望最大程度避免和预防角膜屈光手术术后可能出现的继发性角膜膨隆^[14]。同时研究结果显示该联合手术可能有助于阻止角膜屈光手术后的回退。但对于是否能够真正预防继发性膨隆的发生,仍需要大量的样本和长期随访结果来验证,目前还是个未知数。因此,这类手术的开展需要谨慎,确定严格的适应证,不能因为一个极低概率事件就预防性干预大批人群,以免陷入过度医疗的误区。

常规CXL能够阻止膨隆性角膜病变的进展,但对于患者视觉质量的提升有限,因此联合屈光手术

成为患者的新希望。在 CXL 出现之前就有角膜基质环植入矫正圆锥角膜患者的视力, 两者联合可以既阻止膨隆性病变的进展又大幅度改善角膜形态, 提高患者视力。国外临床有多种角膜基质植入环都可以和 CXL 联合, 其关键在于如何计划植入环的方案, 才能达到最优化的疗效^[15]。此外, 角膜基质环手术的预测性和精确性还有待进一步提高。地形图引导的准分子表面切削手术可以比较精确地去除角膜的高阶像差, 对于膨隆性角膜病变患者, 有限地消融非常不规则的角膜组织再联合 CXL 来强化角膜可以在阻止膨隆进展的同时让角膜变得规则, 提高视觉质量^[16]。进而术后可以更好地耐受 RGPCL 或通过框架眼镜矫正来达到较好的实用视力。CXL 和经上皮地形图引导 PRK 和角膜基质环植入的三联手术可以最大程度提高患者有用视力并阻止圆锥角膜的进展^[17], 可以使圆锥角膜需要做角膜移植的比例极大下降^[18]。

CXL 通过紫外线能量的分布不同可以改变角膜形态, 达到矫正屈光不正的目的, 最新的研究发现保留上皮的高能量 CXL 在 6 个月时可以维持 -1.44 D 的近视矫正效果, 治疗远视可以矫正 0.75 D^[19]。在此基础上, 如果能够进一步加大矫正效果并有很好的稳定性, 实现不需要消融组织就能达到屈光矫正的目的, 将会给传统屈光手术带来新的变革。

3 治疗感染性角膜病变

最早的角膜胶原交联在临床上的应用是治疗感染性角膜溶解, 成功阻止了 4 眼中 3 眼角膜溃疡的溶解^[20]。可能的机制是交联后角膜硬度的增强使其对蛋白酶和胶原蛋白酶的抗酶解力增强; 同时紫外线暴露及自由基的作用导致微生物 DNA 的破坏, 消除或抑制病原体的繁殖。目前所有的临床研究都是个例报道^[20-21], 同时几乎所有 CXL 治疗都伴随着药物的使用。报道认为 CXL 可以有效阻止角膜溶解, 可清除或抑制部分病原体的生长, 对细菌(金黄色葡萄球菌、绿脓假单胞菌、腐皮镰孢菌等)、棘阿米巴的有效性优于真菌; 对于疱疹性角膜炎, CXL 反而可能导致角膜显著变薄甚至溶解^[22-23], 即使有疱疹性角膜炎病史的其他感染性角膜炎也需要避免。

目前 CXL 可作为严重的耐药型感染性角膜炎的辅助治疗, 是在角膜移植前的额外治疗选项^[24], 可以避免或推迟角膜移植。同样需要大样本, 严格的单独交联的随机对照临床研究来确认治疗的适应证和疗效。

4 角膜胶原交联设备

目前在临床上应用的角膜胶原设备不下十余种, 而且短期内还可能会有更多的厂家加入到这一行列, 推出更多的设备。虽然, 常规交联治疗方案经过十余年的临床验证, 认为是安全可靠的, 但是我们首先需要确保所使用设备的安全性。任何在人体做实验的设备, 原则上必须要有设备本身的安全性和稳定性的权威专业检测报告, 同时在治疗开始时严格遵照操作手册检测确认设备的光照强度等参数在正常范围。理想的交联设备首先需要满足以下条件: ①主波长在 365~370 nm 之间, 带宽+10 nm 以内; ②光斑内能量均匀, 没有局部热点; ③光斑能量稳定; ④光斑大小可调。

同时希望厂家能够认真分析市场需求, 做好产品细化: 向上, 推动高端设备和功能的拓展研发, 可以为患者提供更为个性化的治疗选项和方案, 最大程度提高医生的操作便捷性和患者的舒适度及术后实用视力。向下, 降低角膜交联设备成本, 提供简便实用的功能, 在保证基本疗效的同时, 让患者都能负担得起并最终受益。

5 展望

CXL 是目前唯一确认能阻止圆锥角膜进展的有效手段, 也为继发性角膜扩张、角膜溃疡等疾病治疗带来了新的希望。个性化角膜胶原交联将会是下一轮 CXL 临床应用和研究的方向。我们倡导各位同道重视 CXL 技术, 呼吁相关学组加快牵头开展 CXL 的多中心临床研究, 力促 CXL 治疗技术在我国尽早获批, 造福患者。

参考文献:

- [1] Sporn E, Huhle M, Kasper M, et al. Increased rigidity of the cornea caused by intrastromal cross-linking[J]. *Ophthalmologe*, 1997, 94(12):902-906.
- [2] Raiskup F, Spoerl E. Corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet A. Part II. Clinical indications and results[J]. *Ocular surf*, 2013, 11(2):93-108.
- [3] Kennedy RH, Bourne WM, Dyer JA. A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus[J]. *Am J Ophthalmol*, 1986, 101(3):267-273.
- [4] Yildirim A, Cakir H, Kara N, et al. Corneal collagen crosslinking for ectasia after laser in situ keratomileusis: long-term results[J]. *J Cataract Refract Surg*, 2014, 40(10):1591-1596.
- [5] Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus[J]. *Am J Ophthalmol*, 2003, 135(5):620-627.
- [6] Spoerl E, Mrochen M, Sliney D, et al. Safety of UVA-riboflavin cross-linking of the cornea[J]. *Cornea*, 2007, 26(4):385-389.

- [7] Raiskup-Wolf F, Hoyer A, Spoerl E, et al. Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus: long-term results[J]. J Cataract Refract Surg, 2008, 34(5):796-801.
- [8] Krueger RR, Spoerl E, Herekar S. Rapid vs standard collagen CXL with equivalent energy dosing[C]// Proceedings of the Third International Congress of Corneal Collagen Cross-Linking. Zurich, Switzerland 2008.
- [9] Krueger RR, Herekar S, Spoerl E. First proposed efficacy study of high versus standard irradiance and fractionated riboflavin/ultraviolet a cross-linking with equivalent energy exposure[J]. Eye Contact Lens, 2014, 40(6):353-357.
- [10] Beshtawi IM, Akhtar R, Hillarby MC, et al. Biomechanical properties of human corneas following low- and high-intensity collagen cross-linking determined with scanning acoustic microscopy[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013, 54(8):5273-5280.
- [11] Kohlhaas M, Spoerl E, Speck A, et al. A new treatment of keratectasia after LASIK by using collagen with riboflavin/UVA light cross-linking[J]. Klin Monbl Augenheilkd, 2005, 222(5):430-436.
- [12] Richoz O, Mavranakas N, Pajic B, et al. Corneal collagen cross-linking for ectasia after LASIK and photorefractive keratectomy: long-term results[J]. Ophthalmology, 2013, 120(7):1354-1359.
- [13] Kanellopoulos AJ, Pamel GJ. Review of current indications for combined very high fluence collagen cross-linking and laser in situ keratomileusis surgery[J]. Indian J Ophthalmol, 2013, 61(8):430-432.
- [14] Kanellopoulos AJ, Asimellis G, Karabatsas C. Comparison of prophylactic higher fluence corneal cross-linking to control, in myopic LASIK, one year results[J]. Clin Ophthalmol, 2014, 8:2373-2381.
- [15] Alio JL, Toffaha BT, Pinero DP, et al. Cross-linking in progressive keratoconus using an epithelial debridement or intrastromal pocket technique after previous corneal ring segment implantation[J]. J Refract Surg, 2011, 27(10):737-743.
- [16] Stojanovic A, Zhang J, Chen X, et al. Topography-guided transepithelial surface ablation followed by corneal collagen cross-linking performed in a single combined procedure for the treatment of keratoconus and pellucid marginal degeneration[J]. J Refract Surg, 2010, 26(2):145-152.
- [17] Coskunseven E, Jankov MR 2nd, Grentzelos MA, et al. Topography-guided transepithelial PRK after intracorneal ring segments implantation and corneal collagen CXL in a three-step procedure for keratoconus[J]. J Refract Surg, 2013, 29(1):54-58.
- [18] Scitzler E, Sporn E, Seiler T. Crosslinking of the corneal collagen by UV radiation with riboflavin for the mode of treatment melting ulcer of the cornea, first results of four patients[J]. Klin Monbl Augenheilkd, 2000, 217(3):190-193.
- [19] Arne JL, Fournie P. Keratoconus, the most common corneal dystrophy. Can keratoplasty be avoided? [J]. Bull Acad Natl Med, 2011, 195(1):113-129.
- [20] Kanellopoulos AJ. Novel myopic refractive correction with transepithelial very high-fluence collagen cross-linking applied in a customized pattern: early clinical results of a feasibility study[J]. Clin Ophthalmol, 2014, 8:697-702.
- [21] Ehlers N, Hjortdal J, Nielsen K, et al. Riboflavin-UVA treatment in the management of edema and nonhealing ulcers of the cornea [J]. J Refract Surg, 2009, 25(9):S803-806.
- [22] Makdoui K, Mortensen J, Crafoord S. Infectious keratitis treated with corneal crosslinking[J]. Cornea, 2010, 29(12):1353-1358.
- [23] Ferrari G, Iuliano L, Vigano M, et al. Impending corneal perforation after collagen cross-linking for herpetic keratitis[J]. J Cataract Refract Surg, 2013, 39(4):638-641.
- [24] Alio JL, Abbouda A, Valle DD, et al. Corneal cross linking and infectious keratitis: a systematic review with a meta-analysis of reported cases[J]. J Ophthalmic Inflamm Infect, 2013, 3(1):47.

(收稿日期:2015-01-23)

(本文编辑:季魏红)

·消息·

第二届眼生物测量学习班通知

由天津医科大学眼科医院主办的第二届眼生物测量学习班将于 2015 年 7 月 9 日至 11 日在天津举行。学习班由国内知名白内障专家张红教授、眼科超声专家杨文利教授和本院特检科林松主任等任教。学习内容涵盖 A 型超声、光学生物测量和角膜曲率的原理、仪器使用、标准操作规程和测量误差分析;超长眼轴、硅油眼等特殊眼的生物测量;人工晶状体计算公式和角膜屈光术后计算公式的选择;术后目标屈光度的选择;术后视觉质量的评价等。教学方法包括讲座和各种生物测量设备现场操作。

本学习班培训费 500 元/人(含餐),统一安排住宿(费用自理)。了解最新通知可登录天津医科大学眼科医院网站 www.tmucc.com。请发送邮件至 Email:tjyswcl@163.com 报名。

联系人:秦鲁宁 林松

电话:022-58280831 15122540040

联系地址:天津市南开区复康路 251 号天津医科大学眼科医院特检科,邮编:300384