

## 角膜胶原交联治疗扩张性角膜营养不良的长期结果

### LONG-TERM RESULTS OF CORNEAL COLLAGEN CROSSLINKING WITH ECTATIC FORMS OF CORNEAL DYSTROPHY

© O.A. Frolov<sup>1,2</sup>, S.Yu. Astakhov<sup>2</sup>, S.A. Novikov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Diagnostic Center No. 7 (Eye) for Adults and Children, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Frolov OA, Astakhov SYu, Novikov SA. Long-term results of corneal collagen crosslinking with ectatic forms of corneal dystrophy. *Ophthalmology Journal*. 2019;12(4):29-34. <https://doi.org/10.17816/OV18510>

Received: 15.10.2019

Revised: 11.11.2019

Accepted: 18.12.2019

✦ **背景:** 角膜胶原交联 (CCC) 是预防和治疗进展性角膜扩张最有效的方法之一。在文献中偶尔有关于运用 CCC 长期结果的数据, 但仅限于最常见的角膜扩张形式之一——圆锥角膜。在发表的刊物中, 运用 CCC 对角膜扩张其他比较常见形式的有效性没有长期结果。再就是屈光手术后的继发性扩张。透明边缘性角膜变性的诊断病例也有所增加。在文献中, 我们没有找到运用该方法治疗各种形式的角膜扩张的有效性的长期结果进行比较分析。

✦ **研究目的:** 在运用 CCC 治疗各种形式的角膜扩张并分析长期结果的基础上, 评估其有效性。

✦ **材料与方法:** 对不同形式的角膜扩张患者运用 CCC 术后 6 年的结果进行了分析。该研究的疾病分类学的结构包括圆锥角膜、透明边缘性角膜变性和继发性扩张。圆锥角膜患者有 30 例 (30 只眼睛), 透明边缘性角膜变性患者有 30 例 (30 只眼睛), 继发性扩张患者有 30 例 (30 只眼睛)。在观察的第一和第二年由一位专家对患者进行了角膜胶原交联。随后, 对角膜状态和视觉功能的变化进行了 6 年的监测。通过术前及术后的检查结果来评估其有效性。

✦ **结果:** 所有组的最大矫正视力均有所提高, 角膜表面不对称指数及其屈光力在扩张中部均有所下降。但在圆锥角膜和继发性扩张患者的组中使用 CCC 的效果最明显。

✦ **关键词:** 胶原交联; 核黄素; 紫外线照射

✦ Corneal collagen crosslinking is one of the most effective methods of prophylactics and treatment of progressive corneal ectasias. In the literature, there are occasional data related to remote results concerning only the most common form of ectasias – keratoconus. In published studies, no remote results are met concerning the efficacy of corneal collagen crosslinking in other forms of corneal ectasias, which are now on the rise, including secondary ectasias that became more frequent with refractive surgery. The number of diagnosed cases of pellucid marginal degeneration increased as well. The literature shows no data on comparative analysis of remote results concerning the efficacy of this method in treatment of various forms of corneal ectasias. **The aim** of the investigation was to evaluate the efficacy of corneal collagen crosslinking based on the analysis of long-term results of this treatment method for various forms of corneal ectasias. **Materials and methods.** The results of corneal collagen crosslinking in patients with various forms of corneal ectasia 6 years after surgery were analyzed. The nosological structure of the study included patients with keratoconus, pellucid marginal degeneration, and secondary ectasia. The group of patients with keratoconus included 30 patients (30 eyes), that with pellucid marginal degeneration – 30 patients (30 eyes), and that with secondary ectasia – 30 patients (30 eyes). Corneal collagen crosslinking was performed by the same specialist, during the first or the second year of follow-up. Then changes in the state of the cornea and visual functions were monitored for 6 years. To assess the efficacy, preoperative examination results and interim data were used. **Results.** In all groups, there was an increase in the best corrected visual acuity, a decrease in the index of asymmetry of the corneal surface and its refractive power in the center of ectasia. However, best corneal collagen crosslinking results were obtained in groups of patients with keratoconus and secondary corneal ectasia.

✦ **Keywords:** collagen crosslinking; riboflavin; ultraviolet radiation.

## 研究的主题性

目前,在临床实践中引入有效的、微创的治疗任何形式的角膜病变的方法是非常重要的,包括营养不良扩张的形式[3]。此外,由于几个原因导致的扩张性角膜疾病的治疗问题还需要进一步研究。首先,近年来,角膜病变的发病率呈稳定上升的趋势。其次,由于现代计算机化的角膜研究方法的广泛引进,屈光手术数量在不断增加以及诊断技术也在不断的提高[4]。

在角膜的病理结构中,角膜扩张导致视力低下和失明的主要原因之一。角膜扩张的特点是一个渐进的过程,伴随着角膜变薄和突出。在所有角膜扩张中(圆锥角膜、球形角膜、透明边缘性角膜变性、角膜隆突,医源性角膜扩张),其中最常见的是圆锥角膜[2]。角膜扩张通常是双侧发病的,并常见于工作年龄的年轻人,它是一个特殊的医学社会问题,常常导致视力障碍[6]。

根据流行病学研究表明,圆锥角膜的发病率为每10万人有1.3-22.3例,患病率为每10万人有0.4-86例[12]。屈光手术后(LASIK, Laser Assisted in Situ Keratomileusis—激光原位角膜磨镶术)角膜扩张的发生率为0.04—0.6%[9]。仅次于圆锥角膜较常见的是透明边缘性角膜变性,导致角膜的下边缘损伤。多数患者是散发病例。变薄带通常在4—8点之间距离角膜边缘1毫米处。在本例中,角膜地形图表现为典型的“蝴蝶图案”或“蟹爪”,其垂直轴明显变平[10, 15]。

角膜胶原交联(CCC)以核黄素作为光敏剂和单色紫外线的光化学引发剂在1990年代末由T. Seiler等人开发并引进临床实践,由于改善了角膜的生物力学特性,被认为是唯一有助于减缓圆锥角膜进展的治疗方法[2, 20]。在使用这种方法时,研究人员发现了对以下几个方面有明显的效果:生物力学、生物化学、抗水化、抗菌、提高角膜组织对胶原酶的耐热性以及抵抗性[1, 2, 13, 16, 17]。如今CCC的手术适应症明显扩大[5]。

## 引言

扩张性角膜营养不良是进行角膜移植术的主要原因之一。使用框架眼镜和隐形眼镜不会影响病程。角膜移植是治疗严重角膜扩张的主要方法,并不排除并发症的风险[6-8, 11, 18]。目前CCC是唯一一种基于病理学可以在疾病的早期阶段阻止角膜扩张进展的方法[15, 19, 20, 21]。扩张性角膜营养不良的发展和进展是基于角膜胶原结构的生化、生物物理特性的

改变。CCC是光动力疗法的一个特殊例子。在近15年里,许多科学家研究了这种方法。CCC的作用机制是基于核黄素和波长为365纳米的紫外线辐射对角膜的光化学作用[20]。在CCC过程中,光敏核黄素分子吸收紫外线辐射的能量,达到激发态,并产生活性氧,进而诱导角膜组织的光化学相互作用。由于胶原蛋白和基质的主要成分“交联”,从而提高角膜的机械强度性能[2]。类似的交联作用也被用于聚合物化学中,以增加材料的弹性和强度[12]。

## 材料与方法

这项研究是在圣彼得堡国家公共卫生医疗机构“市第七诊断中心”进行的。研究纳入了90例患者(90只眼睛),年龄在13至50岁(平均年龄为 $26.53 \pm 7.69$ 岁)。术前为每位患者提供了个人书面知情同意书。所有患者根据角膜扩张病程分为三组:第一组为圆锥角膜的患者,第二组为继发性扩张的患者,第三组为透明边缘性角膜变性(PMD)的患者。每组均有30例患者(30只眼睛)。该研究不包括角膜厚度小于400微米、第三、四期圆锥角膜、有疱疹性角膜炎病史、并发感染性或自身免疫性疾病以及激素水平变化的患者。

在观察的第一年或第二年进行了角膜胶原交联,然后对角膜状况和视力监测长达6年。所有患者均接受了全面的检查,包括裂隙灯检查、检眼镜检查、验光检查、视力检查、眼压检测、视野检查及角膜超声测厚仪检查等综合检查。特别注意的是通过使用角膜地形图仪TOMEY TMS4进行角膜地形图分析。CCC使用的是IROC 瑞士UVX1000角膜交联仪,紫外线波长为365nm,角膜表面照度为 $3\text{mW}/\text{cm}^2$ ,根据标准方法(Dresden Protocol)使用0.1%核黄素溶液(20%葡聚糖作为溶剂)(Dextralink)。所有患者在开始重新上皮化前均佩戴硅水凝胶软性隐形眼镜。根据首次住院和随后6年的年度检查的数据进行了分析。评估了最大矫正视力、角膜表面不对称指数(SAI, Surface Asymetry Index)以及角膜扩张中部的屈光力。

通过Wilcoxon检验(V统计)评估了手术后6年的动态变化。为了全面描述研究变量的动态,考虑到患者的病理、性别和年龄,使用了混合效应的 $\beta$ 回归[14]。 $\beta$ 回归的选择是由于没有必要对其余的正态分布的最初强假设。 $\beta$ 回归用于建模分布在区间(0;1)中的数据。随机效应和附加参数的特征包括95%置信区间的对应值。在对假设多次检验的情况下,使用Beniamini-Hochberg校正来校正 $p$ 值。 $p < 0.05$ 具有统计学显著性。所有计算均以R v3.6.1编程语言计算的。使用中位数和四分位数 $\text{Me}[Q1; Q3]$ 描述数据。

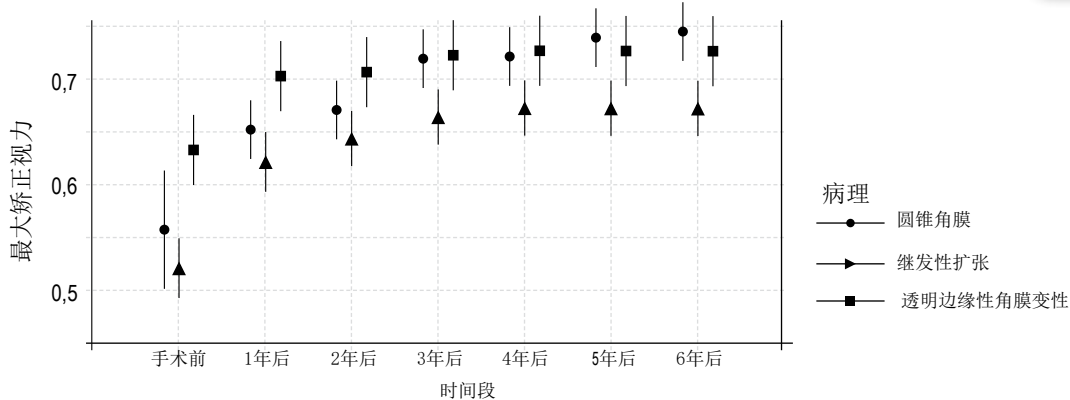


图1. 最大矫正视力的动态。垂直线—95%置信区间的平均值

Fig. 1. The dynamics of the most corrected visual acuity

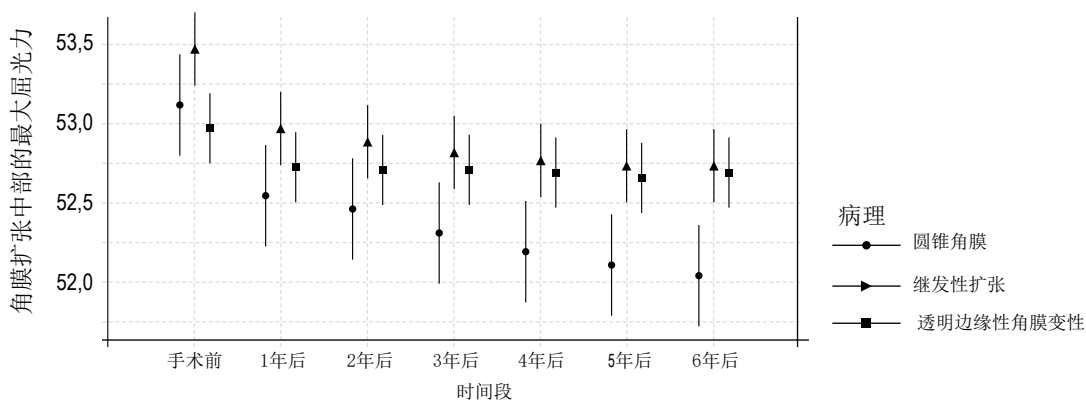


图2. 角膜扩张中部屈光力的动态。垂直线—95%置信区间平均值

Fig. 2. The dynamics of the refractive power of the cornea in the center of ectasia

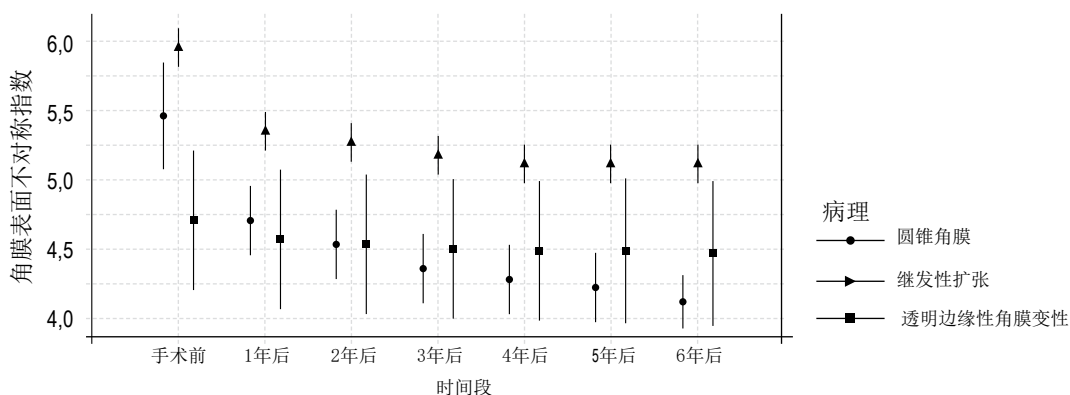


图3. 角膜表面不对称性的地形指数的动态。垂直线—95%置信区间平均值

Fig. 3. The dynamics of the topographic index of the asymmetry of the cornea

## 结果

根据所获得的数据，所有组的患者的最大矫正视力提高了，角膜扩张中部屈光力降低了，以及SAI指数降低了。但结果最显著的是圆锥角膜患者组(见图1—3)。

在F. RaiskupWolf等人的研究中，[14]圆锥角膜患者CCC术后分析也获得了类似的数据。

圆锥角膜患者组术前最大矫正视力为0.55 [0.42;0.70]，CCC6年后为0.75 [0.70;0.80]，

$V = 0.0$ ,  $p < 0.001$ 。继发性扩张患者组, 术前最大矫正视力为0.50 [0.40;0.60], CCC6年后为0.70 [0.60;0.70],  $V = 0.0$ ,  $p < 0.001$ 。PMD患者组, 术前最大矫正视力为0.60 [0.52;0.70], CCC6年后为0.70 [0.60;0.80],  $V = 0.0$ ,  $p < 0.001$ 。

圆锥角膜患者组, CCC术前角膜屈光力为53.06 [52.52;53.72], CCC6年后为52.06 [51.44;52.67],  $V = 465.0$ ,  $p < 0.001$ 。继发性扩张患者组, CCC术前角膜屈光力为53.20 [53.08;54.01], CCC6年后为52.80 [52.16;52.98],  $V = 465.0$ ,  $p < 0.001$ 。PMD患者组, CCC术前角膜屈光力为53.13 [52.53;53.30], CCC6年后为52.81 [52.14;53.05],  $V = 438.0$ ,  $p < 0.001$ 。

圆锥角膜患者组, CCC术前SAI指数为5.89 [4.19;6.01], CCC6年后为4.13 [3.69;4.77],  $V = 465.0$ ,  $p < 0.001$ 。继发性膨隆患者组, CCC术前SAI指数为5.94 [5.89;6.09], CCC6年后为5.11 [4.89;5.29],  $V = 465.0$ ,  $p = 0.008$ 。PMD患者组, CCC术前SAI指数为5.38 [3.97;5.82], CCC6年后为5.12 [3.80;5.73],  $V = 465.0$ ,  $p < 0.001$ 。

## 总结

通过对CCC应用有效性的长期结果的分析使我们在所有组中得到了一个好的治疗效果, 主要表现在延缓病程的进展, 病理过程的完全稳定和视觉功能的增强。在某些情况下, 观察到扩张区明显变平, 以及最大矫正视力的提高。然而, 在PMD病例中, 扩张区没有明显变平及最大矫正视力也没有明显提高的病例。所获得的结果使我们能够制定动态观察和治疗措施阶段的标准。

## 结论

角膜胶原交联是治疗扩张性角膜营养不良的一种有效方法, 其次是提高视觉功能以及提高年轻劳动患者的生活质量。

财务报告的透明度: 没有一个作者对提交的材料或方法有经济利益。

## 无利益冲突

作者的参与: S. Y. Astahov, S. A. Novikov—负责研究概念与设计; O. A. Frolov—负责收集、处理材料, 分析接收到的数据, 撰写文本。

## 参考文献

1. Бикбов М.М., Бикбова Г.М. Эктазии роговицы (патогенез, патоморфология, клиника, диагностика, лечение). — М.: Офтальмология, 2011. — 168 с. [Bikbov MM, Bikbova GM. Ektazii rogovitsy (patogenez, patomorfologiya, klinika, diagnostika, lecheniye). Moscow: Oftal'mologiya; 2011. 168 p. (In Russ.)]
2. Бикбов М.М., Халимов А.Р., Усубов Э.Л. Ультрафиолетовый кросслинкинг роговицы // Вестник РАМН. — 2016. — Т. 71. — № 3. — С. 224–232. [Bikbov MM, Khalimov AR, Usubov EL. Ultraviolet corneal crosslinking. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016;71(3):224-232. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15690/vramn562>.
3. Новиков С.А., Кольцов А.А., Данилов П.А., Федотова К. К вопросу о стандартизации и оптимизации офтальмологического обследования пациентов // Современная оптометрия. — 2016. — № 10. — С. 30–49. [Novikov SA, Koltsov AA, Danilov PA, Fedotova K. About standardization and optimization of vision examination procedure. *Actual Optometry*. 2016;(10):30-49. (In Russ.)]
4. Слонимский А.Ю. Тактика ведения больных при остром кератоконусе // РМЖ. Клиническая офтальмология. — 2004. — Т. 5. — № 2. — С. 75–77. [Slonimskiy AYU. Taktika vedeniya bol'nykh pri ostrom keratokonuse. *RMZh. Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2004;5(2):75-77. (In Russ.)]
5. Нероев В.В., Петухова А.Б., Гундорова Р.А., Оганесян О.Г. Сферы клинического применения кроссликинга роговичного коллагена // Практическая медицина. — 2012. — № 4–1. — С. 72–74. [Neroev VV, Petukhova AB, Gundorova RA, Oganesyana OG. Sphere of clinical application of corneal collagen cross-linking. *Practical Medicine*. 2012;(4-1):72-74. (In Russ.)]
6. Gordon MO, Steger-May K, Szczotka-Flynn L, et al. Baseline factors predictive of incident penetrating keratoplasty in keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2006;142(6):923-930. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2006.07.026>.
7. Raiskup-Wolf F, Hoyer A, Spoerl E, Pillunat LE. Collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus: long-term results. *J Cataract Refract Surg*. 2008;34(5):796-801. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2007.12.039>.
8. Edwards M, Clover GM, Brookes N, et al. Indications for corneal transplantation in New Zealand: 1991-1999. *Cornea*. 2002;21(2):152-155. <https://doi.org/10.1097/00003226-200203000-00004>.
9. Kymionis GD, Portaliou DM, Diakonou VF, et al. Management of post laser in situ keratomileusis ectasia with simultaneous topography guided photorefractive keratectomy and collagen cross-linking. *Open Ophthalmol J*. 2011;5:11-13. <https://doi.org/10.2174/1874364101105010011>.
10. Panos GD, Hafezi F, Gatziofias Z. Pellucid marginal degeneration and keratoconus; differential diagnosis by corneal topography. *J Cataract Refract Surg*. 2013;39(6):968. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2013.04.020>.



11. Millodot M, Shneur E, Albou S, et al. Prevalence and associated factors of keratoconus in Jerusalem: a cross-sectional study. *Ophthalmic Epidemiol.* 2011;18(2):91-97. <https://doi.org/10.3109/09286586.2011.560747>.
12. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Survey of Ophthalmology.* 1998;42(4):297-319. [https://doi.org/10.1016/s0039-6257\(97\)00119-7](https://doi.org/10.1016/s0039-6257(97)00119-7).
13. 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. <https://doi.org/10.3928/1081597X-20090813-12>.
14. Rizopoulos D. Joint models for longitudinal and time-to-event data: with applications in R (Chapman & Hall/CRC Biostatistics Series, Book 6). Chapman and Hall/CRC; 2012. 275 p.
15. Spadea L. Corneal collagen cross-linking with riboflavin and UVA irradiation in pellucid marginal degeneration. *J Refract Surg.* 2010;26:375-377. <https://doi.org/10.3928/1081597X-20100114-03>.
16. Spoerl E, Wollensak G, Seiler T. Increased resistance of crosslinked cornea against enzymatic digestion. *Curr Eye Res.* 2004;29(1):35-40. <https://doi.org/10.1080/02713680490513182>.
17. Spoerl E, Wollensak G, Dittert DD, Seiler T. Thermomechanical behavior of collagen-cross-linked porcine cornea. *Ophthalmologica.* 2004;218(2):136-140. <https://doi.org/10.1159/000076150>.
18. Owens H, Gamble GD, Bjornholdt MC, et al. Topographic indications of emerging keratoconus in teenage New Zealanders. *Cornea.* 2007;26(3):312-318. <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e31802f8d87>.
19. Wollensak G. Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope. *Curr Opin Ophthalmol.* 2006;17(4):356-360. <https://doi.org/10.1097/01.icu.0000233954.86723.25>.
20. 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. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(02\)02220-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(02)02220-1).
21. Ziaei M, Barsam A, Shamie N, et al; ASCRS Cornea Clinical Committee. Reshaping procedures for the surgical management of corneal ectasia. *J Cataract Refract Surg.* 2015;41(4):842-872. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2015.03.010>.

Information about the authors

**Oleg A. Frolov** — Post-Graduate Student, Department of Ophthalmology with the Clinic, Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia; Head of the Department of Complex Optical Correction, Diagnostic Center No. 7 (Eye) for Adults and Children, Saint Petersburg, Russia E-mail: oleg524@mail.ru.

**Sergey Yu. Astakhov** — MD, PhD, DMedSc, Professor, Head of Ophthalmology Department. Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: astakhov73@mail.ru.

**Sergey A. Novikov** — MD, PhD, DMedSc, Professor, Ophthalmology Department. Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: serg2705@yandex.ru.