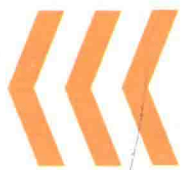


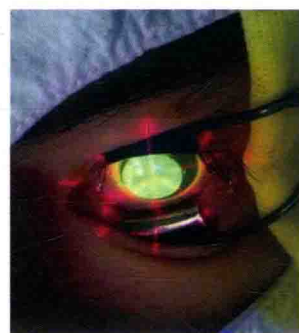
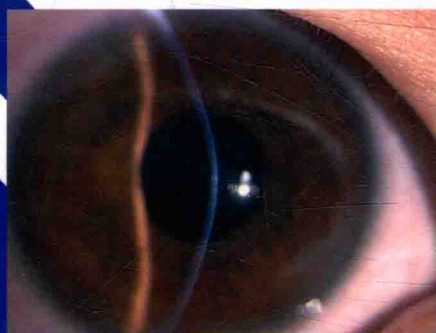


吴护平 林志荣 著
刘祖国 主 审

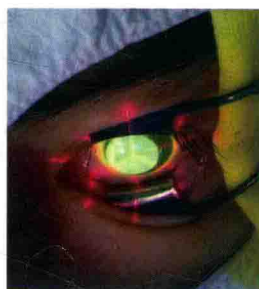
*Corneal Collagen Cross-Linking
and Its Clinical Application*



角膜胶原交联技术及 临床应用



厦门大学出版社 国家一级出版社
XIAMEN UNIVERSITY PRESS 全国百佳图书出版单位



Corneal Collagen Cross-Linking and Its Clinical Application

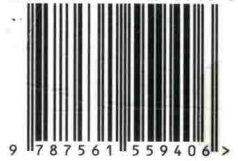
责任编辑 李峰伟 陈进才
封面设计 李嘉彬



扫码了解更多

R0131-1-1

ISBN 978-7-5615-5940-6



9 787561 559406 >

定价:78.00元

本书获国家自然科学基金项目(81570815、81570816),福建省自然科学基金项目(2014D002、2015D013),福建省医学创新课题项目(2012-CXB-30、2014-CXB-50)及厦门市科技局重大科技创新平台项目(2013S0226)资助。



吴护平 林志荣 著
刘祖国 主 审

*Corneal Collagen Cross-Linking
and Its Clinical Application*

角膜胶原交联技术及 临床应用



厦门大学出版社 国家一级出版社
XIAMEN UNIVERSITY PRESS 全国百佳图书出版单位

图书在版编目(CIP)数据

角膜胶原交联技术及临床应用/吴护平,林志荣著. —厦门:厦门大学出版社, 2016. 3
ISBN 978-7-5615-5940-6

I. ①角… II. ①吴… ②林… III. ①角膜—研究 IV. ①R322.9

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2016)第 033181 号

出版人 蒋东明
责任编辑 李峰伟 陈进才
装帧设计 李嘉彬
责任印制 许克华

出版发行 厦门大学出版社
社址 厦门市软件园二期望海路 39 号
邮政编码 361008
总编办 0592-2182177 0592-2181253(传真)
营销中心 0592-2184458 0592-2181365
网址 <http://www.xmupress.com>
邮箱 xmupress@126.com
印刷 厦门集大印刷厂

开本 787mm×1092mm 1/16
印张 11.75
字数 280 千字
版次 2016 年 3 月第 1 版
印次 2016 年 3 月第 1 次印刷
定价 78.00 元

本书如有印装质量问题请直接寄承印厂调换



厦门大学出版社
微信二维码



厦门大学出版社
微博二维码

本书编委会

主 编： 吴护平 林志荣

主 审： 刘祖国

编 委：（排名不分先后，仅按姓氏拼音顺序）

- 卜敬华 厦门大学附属厦门眼科中心
董 诺 厦门大学附属厦门眼科中心
方 颀 厦门大学附属厦门眼科中心
何 欢 厦门大学附属厦门眼科中心
李 程 厦门大学眼科研究所
李 炜 厦门大学眼科研究所
李晓峰 厦门大学附属厦门眼科中心
李学治 厦门大学附属厦门眼科中心
廖 娜 温州医科大学附属眼视光医院
林志荣 厦门大学附属厦门眼科中心
刘昭升 厦门大学附属厦门眼科中心
罗顺荣 厦门大学附属厦门眼科中心
潘美华 厦门大学附属厦门眼科中心
商旭敏 厦门大学附属厦门眼科中心
王 骞 厦门大学附属厦门眼科中心
吴护平 厦门大学附属厦门眼科中心
谢智文 厦门大学附属厦门眼科中心
闫 蕾 厦门大学附属厦门眼科中心
张广斌 厦门大学附属厦门眼科中心
郑 林 厦门大学附属厦门眼科中心

作者简介



吴护平 主任医师,教授,硕士研究生导师,博士,厦门大学附属厦门眼科中心眼表与角膜病科主任、科教部主任,厦门大学医学院眼科教研室主任。

1995年毕业于山东潍坊医学院,获眼科学硕士学位,并于同年分配至厦门大学附属眼科中心工作至今。长期奋斗在眼科临床第一线,在眼表与角膜手术创新及相关基础研究方面具有丰富经验。以第一和通信作者在国内专业杂志上发表论文50余篇,其中发表在*IOVS*、《中华眼科杂志》等一流杂志论文20余篇,专利2项,主编专著2本。主持国家自然科学基金、福建省及厦门市各类科技计划项目10项,厦门市重大科技创新平台项目1项,总经费近700万。先后8次以第一完成人获得省市科技进步奖。

现任中华医学会眼科学分会免疫学组委员、海峡两岸医药卫生交流协会眼科专业委员会常委及国家科技进步奖评审专家。为厦门市第十二届人大代表、厦门市第五批及第七批拔尖人才、厦门市首届十佳青年医师、厦门市优秀共产党员。《中华眼科医学杂志》通信编委,中国眼表疾病网的首席专家。



林志荣 厦门大学附属厦门眼科中心副主任医师,医学博士,博士后,厦门大学副教授。

先后毕业于复旦大学上海医学院临床医学系和中山大学中山眼科中心,获临床医学硕士及医学博士学位,师从我国著名眼科学家刘祖国教授。毕业后于厦门大学附属厦门眼科中心博士后工作站从事博士后研究工作,出站后留于厦门大学附属厦门眼科中心工作,先后任主治医师、副主任医师。现为福建省医学会眼科学分会角膜病学组委员。

一直致力于眼表与角膜病的临床及基础研究工作,在圆锥角膜、复杂干眼症、各类角膜缘干细胞缺乏及感染性角膜病的诊治方面具有独到见解,年门诊量近万人,手术千余台。已在*IOVS*、《中华眼科杂志》等国内外眼科专业杂志发表论文20余篇,参编专著2部,发明专利1项。主持国家自然科学基金项目2项,以及博士后科研基金面上项目和特别资助、省自然科学基金及卫生厅医学创新课题等省部级项目4项,先后参与多项国家级、省级以上课题。先后4次获省市级科技进步奖。

主审简介



刘祖国 教授,博士生导师,厦门大学医学院院长,福建省眼科与视觉科学重点实验室主任,兼任亚洲干眼学会副主席、中国区主席,海峡两岸医药交流协会眼科专业委员会主任委员,中华医学会眼科学分会及中国医师协会眼科分会等5个学术组织的常务委员,是我国眼科学首位教育部“长江学者”特聘教授。一直从事眼表疾病的临床工作,其角膜与眼表手术量位于我国前列,并创建了我国首个眼表疾病中心,开设了我国首个干眼疾病专科,至今已被国内外各种学术活动邀请做特邀报告或专题讲座500多次。获得国家杰出青年基金、973和863重大专项等50余项各级基金的资助,3次获得国家科技进步二等奖。1998年国务院批准享受政府特殊津贴,2003年获得国家杰出青年基金,2003—2004年度获得卫生部有突出贡献中青年专家,2004年获得第八届中国青年科技奖,2006年获得“新世纪百千万人才工程”国家级人选,2015年获得我国眼科最高学术奖——中华眼科杰出成就奖,2016年获得亚太区眼科学术成就奖。H指数位于我国眼科首位。

内容简介

20世纪90年代后期，角膜交联作为一项崭新的技术出现以后，相关的基础和临床研究已经如火如荼地进行了20余年。在国外，角膜交联已经成为以圆锥角膜为代表的角膜扩张性疾病的标准治疗之一。在我国，关于角膜交联的临床应用和研究尚处于初步阶段，国内学者能够借鉴的经验很少，且大多数医院还没有开展角膜交联。

本书以编者团队的临床诊治及研究经验为基础，以自主临床数据和循证医学相结合的方法，详细介绍了角膜的生物力学、交联的原理、常规手术步骤及参数的优化、交联在各种疾病中的应用、常见并发症及其处理等，对交联在圆锥角膜及感染性角膜病中的应用做了详细阐述。同时，对最新的各种跨上皮角膜交联方法和仪器也做了较详细的介绍。本书是国内最早系统介绍和阐述角膜交联及其临床应用的著作。

序 一

圆锥角膜在我国的患病率为0.1%~0.5%，其病因至今不清楚。圆锥角膜虽不像感染性角膜病的致盲危害严重，但发病缓慢、病程漫长，在我国的角膜病和角膜屈光手术专业领域是常见病，危害视力还是严重的。既往在治疗上，早期就是佩戴框架眼镜或硬性角膜接触镜（RGP）矫正视力，晚期就是进行角膜移植手术。

近年来，国际上推出角膜胶原交联技术治疗早期圆锥角膜，获得了较好的疗效。目前角膜交联仪已经中国国家食品药品监督管理总局（CFDA）批准应用于临床治疗，吴护平教授和他的团队在我国开展该项临床技术的时间和病例数量都是位居前列的，取得了丰富的临床经验。他们把多年来积累的经验进行总结，介绍给眼科的同道是非常重要的。只有将新的技术推广应用于临床，才能有自主创新，才能使该项技术日臻完善。

在该书出版之际，虔诚学习和衷心祝贺！

谢立信

山东省眼科研究所所长

中国工程院院士

2016年3月

序 二

我非常高兴为吴护平教授和林志荣博士的著作写序。吴护平教授及其厦门眼科中心是中国最富进取精神又朝气蓬勃的医疗研究团队之一。他们在紧张而繁忙的临床服务工作中，不断进取，获得了一系列令人耳目一新的成果，为中国眼科尤其是眼表疾病的防治添砖加瓦。

角膜胶原交联是主要针对扩张性角膜疾病的一项高效技术，近年来在国外已逐渐广泛应用，其基础及临床研究新成果不断涌现。在过去的20年内，该项技术在角膜手术领域中产生了巨大而深远的影响，可以说具有里程碑意义。遗憾的是，交联的应用在中国起步不久，对其认识还不十分充分。厦门大学附属厦门眼科中心是中国国内最先引进并开展角膜胶原交联技术的医疗机构之一。多年来，吴教授、林博士及其团队已经积累了十分丰富的临床应用经验和心得，为圆锥角膜、真菌性角膜炎等难治患者造福。

《角膜胶原交联技术及临床应用》一书便是他们汗水和智慧的结晶。据我所知，它应该是第一部有关角膜交联的中文著作。全书以编者自有临床数据为主，结合众多现有文献，较系统地阐述了角膜交联的原理、手术方法、临床应用等方面，有插图140余幅，可谓图文并茂，深入浅出。无论是临床医师还是研究人员，都能从此书中有所收获，特别有利于临床工作者学习应用，加深对交联术的认识，提高其手术的开展和质量。令人欣慰的是，中国最近已经批准了某交联仪器用于临床，这是十分重要的一步，预示着中国的交联技术必将较快普及并大放异彩。希望此书对正在开展以及即将开展交联技术的同道有所帮助。同时，在角膜胶原交联技术的方方面面均快速发展的世界背景下，有关的知识会越来越丰富和更新，我也期待此书的后续版本能够不断将最前沿而实用的信息展示在读者面前。

李德泉，医学博士，美国贝勒医学院(休斯敦)

(De-Quan Li, M.D., Ph.D. Baylor College of Medicine, Houston, USA)

2016年3月

前 言

春华秋实，历经数载，在多位角膜及屈光领域工作者的共同努力下，《角膜胶原交联技术及临床应用》一书的编撰终于完成。

角膜胶原交联近年来在国外已逐渐得到广泛应用，是主要用于治疗以圆锥角膜为代表的角膜扩张性疾病的一项里程碑式技术。在过去的20年内，还没有一项技术像交联一样在角膜及屈光手术领域有如此大的影响。交联的应用在我国起步不久，且交联仪器不久前才通过批准用于临床，因此需要尽快使眼科工作者了解交联的原理及其临床应用的细节，以加快其普及。本书共有11章，插图140余幅，力图较全面介绍交联的原理、手术步骤、参数调整及在多种疾病中的应用和最新进展等。第一章和第二章主要阐述了角膜生物力学的基本概念、临床意义和测量方式，以及交联反应的基本原理和效应。第三章介绍了常见角膜扩张性疾病的诊断方法和评估，重点讨论了交联的适应证及患者的选择原则。第四章详细说明了常规交联的手术步骤、参数的设置和优化原理，以及术中改变和术后效应的评估等。第五章至第七章是本书的重点，详细介绍了交联治疗不同疾病的细节、疗效评估及随访，为临床应用提供参考，同时着重介绍了低厚度角膜状态下的角膜交联，特别是保留上皮的角膜交联。第八章则以具体病例为例介绍了交联的常见并发症及其处理经验，为临床应用添砖加瓦。第九章则阐述了当前的治疗难点之一即未成年人的角膜交联，并针对一些争议性问题进行了讨论。第十章则简单介绍了交联联合不同屈光手术的应用情况。第十一章则对交联的未来和发展做出简要评论。

圆锥角膜是较为常见的角膜扩张性疾病，好发于青少年，起病较隐匿，以往发现时往往已经在中晚期。在交联技术出现之前，临床医生大多数时候只能看着患者病情逐渐发展，最终接受角膜移植。交联的出现能极大地遏制患者病情的发展，提高患者的生活质量。然而，一方面随着诊断技术的提高，圆锥角膜的发生率较以往有所增加，另一方面许多“老”患者相继自发就诊，要求接受交联治疗。不断出现的新患者和陆续就诊的“老”患者常使我们感受到临床医生任重而道远，常对老百

姓不了解疾病常识和治疗手段而扼腕叹息。

对感染性角膜病，交联技术也显示了其应用潜力，有利于加快治疗效果，间接提高药物疗效。特别是在真菌性角膜炎高发的福建地区，在基层医院开展角膜交联具有重要意义。另外，交联对大泡性角膜病变、暴露性角膜炎等也有一定的应用价值。因此，交联作为一种简单、高效的治疗技术，应该尽快推广和普及。

在本书出版之际，衷心感谢各位导师和前辈们毫无保留的指导、帮助和鼓励。感谢父母和家人一贯的无条件的支持，感谢各位编者的支持和辛勤劳动。同时，也诚挚地感谢所有关心、帮助过我们的领导、老师、同事和朋友们！

由于编者水平有限，书中不足或错误之处难免，恳请各位读者批评指正！

吴护平 林志荣

2016年3月

目 录

第一章	角膜生物力学概述	1
第一节	角膜生物力学性能的组织学基础	1
第二节	角膜的生物力学	2
第三节	角膜扩张性疾病	10
第二章	角膜胶原交联的原理	15
第一节	历史	15
第二节	基本原理	16
第三节	常见交联设备及药品	22
第三章	诊断与评估	29
第一节	常用检查设备	29
第二节	疾病诊断与评估	40
第三节	交联适应证及患者选择原则	45
第四章	手术基本操作	50
第一节	基本步骤及参数设置	50
第二节	治疗参数的优化	53
第三节	交联术中的角膜改变	58

第五章	角膜交联治疗常见角膜疾病	62
第一节	圆锥角膜	62
第二节	屈光术后角膜扩张	75
第三节	感染性角膜溃疡	81
第四节	大泡性角膜病变	92
第五节	暴露性角膜溃疡	99
第六章	术后处理及随访	106
第一节	术后一般处理	106
第二节	疗效评估	106
第七章	过薄角膜的胶原交联术	112
第一节	低渗性核黄素的应用	112
第二节	保留上皮的角膜胶原交联	120
第三节	离子电渗介导的跨上皮角膜交联	124
第四节	Avedro加速交联系统(KXL)的跨上皮交联	134
第八章	常见并发症及处理	142
第九章	未成年人的角膜纤维交联术	154
第十章	角膜交联-屈光联合手术	159
第一节	角膜交联术联合角膜基质环植入术	159
第二节	角膜交联术联合有晶体眼人工晶体植入术	163
第三节	角膜交联联合屈光性表层切削术	165
第十一章	趋势及展望	169

第一章

角膜生物力学概述

眼球是造物者最为神奇的杰作之一，它是结构和功能完美结合的典范。角膜的组织结构、力学特性是支持、修复与角膜疾病发生机制有关的生物学基础。角膜生物力学（corneal biomechanics）是将力学原理方法应用于角膜生物组织，研究角膜形态与力学性能的一门生物物理学分支。本章主要介绍角膜作为一种生物力学实体的一些特殊的力学特性，即角膜生物力学性能，了解其研究手段和临床测量方法，以及目前在临床中的应用。

第一节 角膜生物力学性能的组织学基础

角膜是眼球外层纤维膜的第一层屏障，组织学上从前到后依次为上皮细胞层，前弹力层，基质层，后弹力层和内皮细胞层。角膜位于眼球前部中央，为透明的横椭圆形且略向前突的组织。角膜的半径并不均匀一致，中央瞳孔区约4 mm直径的圆形区近似球形，称为角膜的光学区，其各点的曲率半径基本相等；中央区以外的角膜较为扁平，各点的曲率半径也不相同。角膜的曲率半径前表面为7.8 mm，后表面为6.8 mm。角膜中央部厚度0.5 ~ 0.55 mm，周边部约1.0 mm；横径平均11.5 ~ 12 mm，纵径平均10.5 ~ 11 mm。在发育过程中，3岁以下婴幼儿角膜略厚于正常成人，6岁后逐渐接近成人水平，老年时厚度又稍有变薄。



角膜是一种非常复杂的生物力学综合体，其力学特性取决于组织的微结构和组织整体。角膜上皮细胞在力学中的作用微乎其微，主要是因为该层没有形成连续横向的胶原网络结构。基质层和前弹力层是角膜主要的胶原纤维层，是角膜拉伸强度的主要来源。前弹力层是一层8 ~ 12 μm 厚度的无细胞结构，主要是由多个随机取向的胶原纤维和交联黏蛋白随机组成的连续性致密的透明组织结构。它在生物力学中的作用一直有争议。在正常角膜上进行的拉伸试验表明，去除前弹力层不会明显改变正常角膜的生物力学特性。但是在对圆锥角膜进行组织学研究中，发现存在前弹力层的崩解破坏，而且可以发现缺乏深入前弹力层的正常、横向的桥联胶原纤维。高延展性和低脆性的后弹力层，与角膜基质相比，可以在很大的眼内压范围仍保持很好的延展性，因此在正常眼内压下，该层一直处于松弛状态，对角膜组织强度贡献不大。然而，后弹力层的这种特性，使得即使是在角膜基质被大部分去除后，仍然可以提供足够对抗眼内压的力量，因此在诸如深板层角膜移植的情况下，还可以维持接近正常的前房。

基质是角膜组织最大、最厚的成分，大约由78%的水、15%的胶原、7%的非胶原蛋白、蛋白聚糖和盐所组成。现在认为，角膜基质含有200 ~ 250层的致密胶原纤维束，厚1.5 ~ 2.5 μm 。这些板层绝大部分是按从角膜缘到角膜缘的方向，以一定角度层叠在一起的方式排列的，层与层之间互相交织，板层交错但规则排列，与角膜表面平行。这种具有一定方向性的排列在前部基质中更为随机（越来越乱），而且出现更多斜向分支和胶原纤维束间的交织，细胞密度较高；深层基质的纤维排列则相对单一，且细胞密度降低（图1-1）。这在一定程度上解释了深板层基质相对更容易手工板层剥离的现象。层间纤维分支在角膜边缘分布较角膜中央要广泛。临近的胶原纤维束交织，为角膜剪应力和片层之间拉伸载荷的传输提供了重要的结构基础。它分担了板层纤维的拉伸负荷，使得加在角膜上的应力得以分散。另外，胶原纤维在角膜周边部主要是圆周取向，这有利于其在角膜扩张性疾病中继续维持角膜缘的形态。

第二节 角膜的生物力学

一、角膜生物力学性能

角膜可以看作是一个复合材料，它由诸如胶原和黏多糖等不同特性的组织结构相互作用形成，因此具有独特的生物力学性能。角膜生物力学性能主要包括各向异

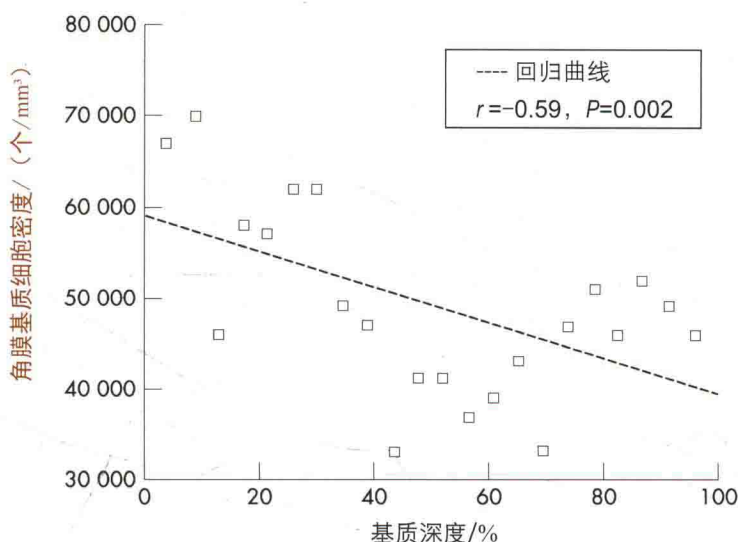


图1-1 角膜基质细胞密度与基质深度（百分比）的相对关系（基质深度越深，基质细胞密度越低。回归曲线 $r=-0.59$ ， $P=0.002$ 。此图中基质细胞平均密度为 4.9×10^4 个/ mm^3 ）（Jalbert et al., 2003）

性、非线性、黏弹性等。了解角膜的生物力学性能有利于量化角膜扩张风险和促进角膜模型的建立，对角膜扩张性疾病的诊治及屈光手术等都有很大的意义。

角膜不是一个均质的材料，中央和周边部、前部和后部组织结构及排列都有所不同。同时它又是各向异性的材料，因为它的生物力学特性在各个方向并不一致。这主要与基质胶原纤维在不同位置的排列方向不同有关。非线性指的是应力与应变的关系是非线性的，即两个变量间不存在按比例、成直线的关系。黏弹性为角膜的力学时间依赖性反应，包括滞后、应力松弛和蠕变。当角膜受循环载荷时，加载时的应力-应变曲线与卸载时的曲线并不一致，两者组成的闭合曲线称为滞后环，滞后环的面积为滞后量。应力松弛是指负载作用于角膜时，当应变保持一定时，其应力随时间逐渐减小的现象。蠕变是指当作用于角膜的应力保持不变（比如恒定眼内压）或是重复应力（比如眼脉冲幅度）时，角膜随时间延长继续发生变形的现象，它可能是角膜扩张发生的病理机制。

弹性模量也称杨氏模量，是反映材料刚度的指标，是材料在外力作用下产生单位变形所需要的应力。它是角膜在正常和疾病情况下，理解和预测整体角膜生物力学行为的重要参数。弹性模量（ E ）=应力（stress）/应变（strain），它可视为衡量材料产生弹性变形难易程度的指标，其值越大，使得材料发生一定弹性变形的应力也越大，即材料的刚度越大（顺应性越差）。拉伸试验测量弹性模量是最经典的测量