

# 巩膜胶原交联防治病理性近视有效性及安全性的研究进展

吕文超, 梁甜, 王丽娜, 闫春妮, 晁媛媛, 宋金鑫

引用: 吕文超, 梁甜, 王丽娜, 等. 巩膜胶原交联防治病理性近视有效性及安全性的研究进展. 国际眼科杂志 2023; 23(12): 2021-2025

基金项目: 陕西省重点研发计划项目 (No.2023-YBSF-637); 西安市科技计划项目 (No.2022YXYJ0079)

作者单位: (710002) 中国陕西省西安市第一医院 陕西省眼科研究所

作者简介: 吕文超, 女, 毕业于天津医科大学, 硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 斜弱视与小兒眼科。

通讯作者: 宋金鑫, 女, 毕业于西安交通大学, 在读博士研究生, 主任医师, 主任, 研究方向: 斜弱视与小兒眼科. 23111856@qq.com

收稿日期: 2023-01-08 修回日期: 2023-10-24

## 摘要

2004年Wollensak和Spoerl首次将物理交联和化学交联方法应用到巩膜组织中,发现核黄素/紫外线A、甘油醛和戊二醛交联巩膜可以提高巩膜的生物力学性能,提出巩膜胶原交联有望成为一种治疗病理性近视的新方法。近年来从多物种多方法近视动物模型的建立、交联方法的改良、巩膜组织生物力学性能测量方法的改进、增加对在体生物参数如视网膜神经纤维层厚度、视网膜电图波幅等的测量等多方面对物理交联和化学交联巩膜防治病理性近视的有效性和不良反应进行了一系列新的探索。京尼平交联巩膜胶原联合后巩膜收缩或加固术已经应用至临床研究,本文就巩膜胶原物理交联和京尼平化学交联方法做一综述来探讨该方法防治病理性近视的有效性及安全性。

关键词: 病理性近视; 巩膜; 交联; 京尼平; 后巩膜加固

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.12.16

## Advances in the efficacy and safety of scleral collagen cross-linking in the prevention and treatment of pathologic myopia

Wen-Chao Lyu, Tian Liang, Li-Na Wang, Chun-Ni Yan, Yuan-Yuan Chao, Jin-Xin Song

Foundation items: Key Research and Development Program of Shaanxi Province (No.2023-YBSF-637); Science and Technology Plan Project of Xi'an (No.2022YXYJ0079)

Xi'an No.1 Hospital; Shaanxi Institute of Ophthalmology, Xi'an 710002, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Jin-Xin Song. Xi'an No.1 Hospital; Shaanxi

Institute of Ophthalmology, Xi'an 710002, Shaanxi Province, China. 23111856@qq.com

Received:2023-01-08 Accepted:2023-10-24

## Abstract

• In 2004, it was the first time that Wollensak and Spoerl had applied physical and chemical cross-linking methods to scleral tissue. They found that the biomechanical strength of cross-linked sclera, induced by riboflavin/ultraviolet A, glyceraldehyde and glutaraldehyde, could be improved and proposed that scleral collagen cross-linking is expected to be a new method for the treatment of pathologic myopia. In recent years, a series of explorations have been made on the effectiveness and adverse reactions of physical and chemical cross-linking in the prevention and treatment of pathologic myopia, including the establishment of various animal models and different myopia modeling methods, the improvement of cross-linking methods, the amelioration of the measurement of biomechanical strength of scleral tissue and the attention of biological parameters such as the thickness of retinal nerve fiber layer and the amplitude of electroretinogram *in vivo*. Genipin-crosslinking of the scleral collagen combined with posterior scleral contraction/reinforcement has been applied to clinical research. This review summarizes physical cross-linking and the genipin-crosslinking of scleral collagen to explore the effectiveness and safety of the methods in the prevention and treatment of the pathologic myopia.

• KEYWORDS: pathologic myopia; sclera; cross-linking; genipin; posterior scleral reinforcement

Citation: Lyu WC, Liang T, Wang LN, et al. Advances in the efficacy and safety of scleral collagen cross-linking in the prevention and treatment of pathologic myopia. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2023;23(12):2021-2025

## 0 引言

高度近视 (high myopia, HM) 的患病率相当高,有研究估计,到2050年全球将会有接近10亿高度近视人群<sup>[1]</sup>。近视 (myopia) 因为可以通过光学手段被矫正而通常被认为是可以“治愈”的疾病,现今也有一些很好的近视防控措施如增加户外运动的时间、配戴角膜塑形镜、滴用低浓度阿托品等来减缓近视屈光度数的增长,但由于遗传及环境的因素,一部分近视患者对现有的近视防控手段并不敏感,屈光度及眼轴增长很快,随着年龄的增长,最终发生病

理性近视(pathologic myopia, PM),容易出现严重损伤视力的并发症,如孔源性视网膜脱离、跨越黄斑中心的漆裂纹、高度近视性脉络膜新生血管等。当发生病理性近视的风险较高,对控制眼轴增长的常规保守方法不敏感时,可以通过外科手术如后巩膜加固术、巩膜胶原交联来延缓从高度近视到病理性近视的发展<sup>[2]</sup>。研究表明,巩膜胶原交联可以有效加固巩膜,改善巩膜的生物力学性能,在减缓眼轴增长方面取得了良好的效果。本文就巩膜胶原物理交联和京尼平化学交联做一综述来探讨该方法防治病理性近视的有效性及其安全性。

### 1 巩膜的组成及各成分的功能

眼轴的拉长涉及到对控制眼球形状起决定性作用的巩膜组织的重塑与生物力学的改变。巩膜组织是一种典型的结缔组织,从力学的角度来说,它也是一种弹性组织<sup>[3]</sup>,由细胞外基质和分泌基质的成纤维细胞组成。细胞外基质主要包含胶原、蛋白多糖、糖蛋白、基质金属蛋白酶和弹性蛋白等成分<sup>[4]</sup>。人巩膜组织成分中含有约一半的胶原,主要为I型胶原<sup>[5]</sup>,胶原赋予巩膜组织强大的抗拉伸能力,蛋白多糖参与调节胶原纤维的组装与排列,巩膜中的糖蛋白促进细胞在细胞基质上附着,基质金属蛋白酶在巩膜组织的重塑中发挥重要作用,负责降解细胞外基质蛋白,维持着细胞外基质降解与合成的动态平衡,弹性纤维主要负责组织的延伸性。马凡综合征患者由于缺乏一种编码纤维蛋白的基因 *FBN1*,其巩膜弹性纤维的发育受到影响<sup>[6]</sup>,导致其容易发生高度近视。

### 2 高度近视巩膜及交联后的超微变化

正常巩膜与高度近视巩膜最明显的差异分别是胶原束结构、纤维直径分布和纤维形态<sup>[7-8]</sup>。电镜下观察到,正常巩膜胶原束或紧密交织或呈板层排列,以交织型为主,而高度近视眼巩膜胶原束排列几乎均为板层状,且每一层都比正常薄很多;正常巩膜纤维直径范围为40~280nm,高度近视巩膜纤维直径范围为10~250nm,较正常巩膜纤维更细,纤维直径离散度增大,表现为更加粗细不均;高度近视性巩膜横断面呈星状的纤维较正常巩膜明显增多,此外,还有大量细小的纤维团嵌入胶样物质中,且不能被分离出来,所有这些变化可能归因于高度近视巩膜纤维间蛋白多糖成分的紊乱<sup>[7]</sup>。

胶原交联指在一定条件诱导下,增加胶原分子内部和胶原分子间的共价键结合,从而提高胶原纤维的张力和稳定性。因作用原理不同,胶原交联分为物理交联和化学交联。核黄素/紫外线A交联为物理交联,该反应过程依据是否依赖氧可分为两种类型,I型为不依赖氧,II型为依赖氧。紫外线A照射的最初15s内,发生的交联反应为II型,核黄素作为光敏剂被紫外线A激发到三线态,产生活性氧族,促使胶原纤维间发生化学交联反应,大约15s后,内源性氧气被消耗殆尽,更缓慢的I型-不依赖氧交联反应占据主导,此时被激活的核黄素直接与胶原分子发生反应,使得胶原纤维的机械强度增加<sup>[9]</sup>。与核黄素/紫外线A交联原理不同,化学交联剂不需要光激活,直接与巩膜胶原纤维发生交联反应。胶原交联可以使巩膜胶原纤维网发生结构改变。经Masson三重染色、扫描电镜观察、原子力显微镜分析发现核黄素联合370nm紫外光交联后巩膜间质胶原密度增加33.48%,纤维间隙密度降低了

14.83%,同时发现巩膜胶原纤维在交联前呈平行排列,交联后巩膜表面纤维交织缠绕<sup>[10]</sup>。Guo等<sup>[11]</sup>通过405nm激光激发核黄素交联大鼠巩膜,采用双光子显微镜完成二次谐波成像,同样观察到巩膜交联后胶原束更加杂乱更加致密。Rong等<sup>[12]</sup>从电镜结果观察到与单纯形觉剥夺近视组相比,核黄素/紫外线A巩膜交联组和空白对照组均表现出旺盛的胶原蛋白代谢,巩膜成纤维细胞中有大量的胶原合成,交联治疗后的兔巩膜胶原纤维直径大于单纯形觉剥夺近视组巩膜,在Lai等<sup>[13]</sup>对透镜诱导豚鼠近视前后行核黄素/紫外线A巩膜交联效果比较的研究中观察到了同样的结果。

### 3 巩膜胶原物理交联

**3.1 核黄素/紫外线A巩膜交联** 2003年Wollensak等<sup>[14]</sup>首次将核黄素/紫外线A角膜交联运用至临床,在阻止圆锥角膜进展方面取得了良好的效果,2004年Wollensak和Spoerl<sup>[15]</sup>首次发现核黄素/紫外线A交联巩膜可以提高巩膜的生物力学性能,提出巩膜胶原交联可能在阻止近视进展方面发挥作用。以往关于巩膜胶原物理交联的研究以体外或体内兔、猪、豚鼠实验为主,结果发现核黄素/紫外线A交联方法能够有效提高巩膜的生物力学性能,延缓眼轴的延长,通过对交联方法的改进,该技术对动物眼产生的不良反应较小。近年来有研究以恒河猴为巩膜胶原交联方法的动物模型,恒河猴眼与人眼解剖结构相似,研究结果更接近人体实际情况。恒河猴巩膜胶原交联采用的是核黄素/紫外线A交联传统方案(核黄素浓度0.1%,波长365nm,照射部位为赤道部巩膜,照射强度3.0mW/cm<sup>2</sup>,照射时间30min,总能量5.4J/cm<sup>2</sup>,距巩膜表面5cm),结果发现术后3mo期间,在眼压、眼轴长度、中央角膜厚度、前房深度、晶状体厚度、玻璃体腔深度和视网膜电图波形、波幅方面,实验组并没有受到核黄素/紫外线A交联的影响,巩膜交联后增强的巩膜生物力学性能在术后1a仍可以保持,核黄素/紫外线A巩膜交联不影响视网膜中央厚度、脉络膜厚度以及视网膜中央浅血管网血流密度,也未观察到视网膜发生损伤<sup>[16-17]</sup>。

渗透在巩膜组织的核黄素不仅能促进巩膜胶原交联,还能吸收多余的光能量保护视网膜和脉络膜免受光损伤。离子导入技术可以增强巩膜组织对药物的渗透性,Rong等<sup>[12]</sup>通过长期形觉剥夺建立兔子近视模型,一半数量的兔子行右眼360度结膜切开术后,再通过离子导入和改良后的核黄素/紫外线A照射方法(核黄素浓度0.1%,波长370nm,照射部位为上直肌肌止点与视神经间直径9mm的巩膜表面,照射强度由传统的3.0mW/cm<sup>2</sup>提高到10mW/cm<sup>2</sup>,照射时间由30min缩短到9min,距巩膜表面5.4cm)进行巩膜胶原交联术,另一半数量的兔子单纯行右眼360度结膜切开术。将所有兔子依据术后1、10d、1、3mo分为4组,单轴机械拉伸结果显示巩膜交联术能提高巩膜的生物力学性能,术后4个时间点的极限应力、杨氏模量和生理杨氏模量均显著增加,眼轴测量结果显示巩膜交联术控制眼轴伸长的效果明显,术后1mo眼轴伸长得到控制,术后3mo眼轴长度与未近视的左眼眼轴长度相比无统计学差异。术后4组巩膜、脉络膜和视网膜HE染色均未发现结构改变。但因该研究没有设立对照组,所以在巩膜交联效果及安全性方面,离子导入技术联合改良的核黄

素/紫外线 A 照射方法是否优于传统照射方法尚不能明确。

Lai 等<sup>[13]</sup>发现负透镜诱导豚鼠近视前进行核黄素/紫外线 A 巩膜胶原交联同样可以控制近视增长,延缓眼轴伸长,且在同年齡组间,近视程度低于近视后再进行巩膜交联组,因其对近视进展的延缓作用随年龄增长逐渐减弱,其长期控制近视的效果尚需进一步研究。

**3.2 蓝光核黄素巩膜交联** 由于核黄素在 460nm 蓝光处存在吸收峰,且蓝光比紫外线波长更长、组织穿透力更强,因此蓝光核黄素交联更容易交联到巩膜深层胶原,此外,蓝光的光子能量更小<sup>[18]</sup>,血液对蓝光的吸收量较高<sup>[19]</sup>,富含血管的脉络膜组织成为光屏障,阻止视网膜发生损伤。Iseli 等<sup>[20]</sup>首次将 465nm 蓝光联合 0.5% 核黄素交联应用到在体兔巩膜,该技术可以增强巩膜硬度,且没有观察到视网膜发生损伤。

成年兔巩膜蓝光核黄素胶原交联的蓝光损伤阈值可以达到  $240 \sim 480 \text{ J/cm}^2$  ( $200 \sim 400 \text{ mW/cm}^2$ )<sup>[21]</sup>,超出阈值外,可见视网膜感光细胞变性和(或)巩膜胶原改变,而成年兔巩膜交联的紫外线 A 损伤阈值为  $5.4 \text{ J/cm}^2$ ,远远低于兔巩膜胶原交联蓝光损伤阈值。理论上与核黄素/紫外线 A 巩膜交联相比,蓝光核黄素交联显示出它特有的优势,对在体兔巩膜蓝光核黄素交联的研究也没有观察到严重的视网膜副作用。近年来,关于蓝光核黄素恒河猴巩膜胶原交联的研究中肯定了该技术可以增强巩膜的生物力学性能,但也观察到了一些不良反应。

Li 等<sup>[22]</sup>对恒河猴巩膜进行蓝光核黄素胶原交联,交联方案为波长 460nm 的蓝光,核黄素浓度 0.5%,照射强度  $22.5 \text{ mW/cm}^2$ ,照射时间 20min,距巩膜表面 5cm,结果发现该技术对恒河猴视网膜和脉络膜厚度、视网膜血管密度均无影响,但对视网膜功能有影响,实验组闪光视网膜电图暗适应和明适应幅波均表现为一过性降低,电镜结果观察到实验组广泛的视网膜感光细胞排列紊乱,其内的线粒体肿胀,部分细胞核固缩。Li 等<sup>[23]</sup>另一项有关蓝光核黄素恒河猴巩膜胶原交联的研究,观察了交联术后 1a 的生物力学效果和副作用,结果虽肯定了蓝光核黄素巩膜胶原交联的长期效果,但视网膜组织电镜结果同样发现了超微结构的改变,术后 1a 较术后 1wk 视网膜结构有所恢复,视锥视杆细胞排列相对整齐,却仍可观察到部分细胞核固缩。发生该不良反应的原因可能是恒河猴巩膜较薄,蓝光组织穿透力更强,穿过深层巩膜后可能更容易损伤到视网膜细胞。而高度近视人眼巩膜及脉络膜血管层变薄,未来的研究可能需要关注到蓝光交联对视网膜组织损害的问题。有关恒河猴的研究样本量较少,目前也没有设立近视模型实验组,蓝光核黄素巩膜胶原交联的有效性和安全性需进一步探索。

#### 4 巩膜胶原京尼平化学交联

目前巩膜胶原化学交联剂研究较多的有甘油醛、京尼平、戊二醛、无环  $\beta$  硝基醇、甲醛缓释体类释放剂等,其中京尼平是从梔子中提取的天然物质,它具有低毒性、良好的生物相容性等特性,与丙酮醛、甘油醛相比,京尼平交联巩膜的效率更高。有研究采用全眼球充气测试对三种巩膜交联剂在离体大鼠巩膜上的疗效进行量化,同样将巩膜硬度增加 1 倍,丙酮醛和甘油醛需要的剂量分别是京尼平

的 7 倍和 30 倍<sup>[24]</sup>。体外实验表明,京尼平角膜交联对猪内皮细胞的损伤与核黄素紫外线角膜交联相似,远低于戊二醛对角膜内皮细胞的毒性<sup>[25]</sup>。该交联剂会使组织变为蓝色,通过观察巩膜颜色的深浅可以判断生物力学性能提高的程度<sup>[26]</sup>。

京尼平作为化学交联剂需要被溶解注射至巩膜表面,流动的液体其交联范围不容易确定,为此 Zyablitskaya 等<sup>[27]</sup>以 Tenon 囊下注射交联剂部位为中心把离体兔眼巩膜表面分成 16 个象限,交联完成后,切取各象限巩膜片,利用差式扫描量热仪对每个象限进行单独的分析,结果发现交联剂对巩膜交联的影响是局部化的,主要发生在注射部位附近,交联剂的浓度越高,局部化交联区域越大,交联效果越好。此外,由于经京尼平交联过的巩膜可以自发荧光,荧光强度与生物力学性能密切相关,Hannon 等<sup>[28]</sup>通过表观荧光显微镜确认球后注射京尼平溶液的眼球后巩膜得到了交联。

**4.1 有效性** Wang 等<sup>[29]</sup>首次研究了京尼平对减缓近视进展的作用,通过形觉剥夺建立豚鼠近视模型,分别在形觉剥夺后第 0、7、14d Tenon 囊下注射 0.1mL 22.1mmol/L 京尼平溶液,注射位置角膜缘后 3mm,结果发现京尼平注射组的近视屈光度和眼轴伸长率显著低于单纯形觉剥夺组,通过电镜观察到京尼平注射组巩膜纤维直径较单纯形觉剥夺组明显增粗。Liu 等<sup>[30]</sup>在活体兔眼鼻上象限角膜缘后 3mm 处 Tenon 囊下注射 0.5mL 0.5mmol/L 京尼平溶液,2wk 内注射 4 次,每次间隔 2~3d,单轴拉伸测试结果发现,京尼平处理组的生物力学性能提高显著,在应变为 10% 的情况下,京尼平处理过的巩膜条比未处理的巩膜条极限应力和弹性模量分别增加 130% 和 303%。赵亚芳等<sup>[31]</sup>通过缝合幼兔眼睑建立近视模型,实验组在形觉剥夺期间于角膜缘后 3mm Tenon 囊下注射 0.25mL 0.5mmol/L 京尼平溶液,共注射 4 次,每次间隔 1d,第 1、3 次注射部位为鼻上 1:00 位而第 2、4 次于颞下 7:00 位注射,巩膜条带拉伸结果同样表明与空白对照组和近视模型组相比,实验组巩膜条带生物力学性能明显提高。

京尼平交联巩膜的治疗效果是存在剂量依赖的,El Hamdaoui 等<sup>[32]</sup>建立了形觉剥夺性树鼠近视模型,使用钝弯针将 0.4mL 京尼平溶液注射至巩膜正后方 Tenon 囊下,每隔 1d 在一只眼上进行 3 次或 5 次 0、10、20mmol/L 京尼平溶液注射,另一只眼作为对照组,结果发现,京尼平注射量越大,注射越频繁,延缓近视屈光度和眼轴增长的作用越强。由于多次注射京尼平交联剂可能会限制临床应用的操作性及增加发生不良反应的风险,Hannon 等<sup>[28]</sup>采用大鼠全眼球充气测试研究了单次球后注射 150 $\mu\text{L}$  15mmol/L 的京尼平溶液巩膜硬度能否在 4wk 后得以维持,结果发现在注射 4wk 后,注射组的巩膜应变较对照组明显降低。

后巩膜收缩或加固术可以用来控制眼轴伸长,治疗高度近视牵拉性黄斑病变,但可能由于用来加固的供体巩膜条在体内发生降解,条带退化,抗拉强度降低,使得手术效果并不明显。Xue 等<sup>[33]</sup>对 30 例高度近视患者行后巩膜加固术,术中使用的巩膜条带没有被交联,术后随访 2a 半,控制眼轴增长的效果并不明显,术眼组平均眼轴伸长为 0.75mm,而对侧眼平均眼轴伸长 0.94mm。Xue 等<sup>[34]</sup>首次

将京尼平作为巩膜交联剂应用至临床,该团队行体外兔巩膜实验证明了京尼平交联巩膜可以增强巩膜的抗拉强度,抵抗酶的降解,随后进行了在体研究,将供体巩膜放在0.1%的京尼平和37.5%的乙醇混合液中浸泡,纳入40例3~17岁高度近视的患者,其中一只眼用京尼平交联过的巩膜条行后巩膜收缩或加固术,另一只眼不做处理,结果发现在随访期2~3a内,对侧眼眼轴净增长0.82mm,相当于术眼眼轴增长(0.32mm)的2.5倍。Su等<sup>[35]</sup>对20例高度近视患者共30眼行后巩膜收缩术来控制眼轴增长,术中使用的巩膜条带浸泡过京尼平溶液,随访至少2a,术后2a眼轴长度得到有效控制,等效球镜度数增长量明显降低。

在动物实验中 Tenon 囊下或球后注射京尼平溶液能够提高巩膜的生物力学参数,延缓眼轴伸长,在临床研究中将后巩膜收缩或加固术与京尼平交联巩膜术联合,叠加了两种方法的优势,既可以减慢供体巩膜条带的降解速度,也避免了因化学巩膜交联剂液体流动范围大,影响到周围的筋膜或肌肉组织,现有的研究证明了该方法能够有效延缓高度近视患者眼轴增长,未来的研究可以更加关注巩膜条带浸泡京尼平浓度、浸泡时间等最佳交联参数以及多方法观察其长期安全性。

**4.2 安全性** Wang等<sup>[29]</sup>和Liu等<sup>[30]</sup>对Tenon囊下注射过京尼平溶液的巩膜进行组织学染色后,均没有观察到京尼平注射组的视网膜和脉络膜发生损伤。El Hamdaoui等<sup>[32]</sup>关注了树鼠Tenon囊下注射京尼平溶液后对其前房深度、角膜和晶状体厚度的影响,结果发现京尼平注射组的前房变浅、角膜和晶状体厚度增厚,不良反应呈剂量依赖性。随后Hamdaoui等<sup>[36]</sup>研究了京尼平交联树鼠巩膜对其视网膜结构与功能的影响,光学相干断层扫描结果显示与对照组相比,所有京尼平处理组均观察到视网膜神经纤维层明显变薄,视网膜电图结果发现京尼平高剂量组会对b波的幅值有明显的影响,使其显著降低,组织学染色高剂量组有样本观察到视网膜内层变薄,光感受器和视网膜色素上皮细胞发生变性。上述El Hamdaoui等<sup>[32]</sup>的两项研究的最大剂量20mmol/L与Wang等<sup>[29]</sup>的研究中京尼平的剂量类似,而Wang等<sup>[29]</sup>的研究中仅观察到注射部位周边的角膜和巩膜出现轻微的可逆的副作用,考虑El Hamdaoui等<sup>[32]</sup>发现的不良反应是否可能与注射间隔时间过短有关,导致京尼平毒性的急剧累积,在以后的研究中可能需要更加仔细的考量注射的间隔时间。Hannon等<sup>[37]</sup>对挪威大鼠行单次球后注射150 $\mu$ L 15mmol/L京尼平溶液产生的不良反应进行研究,其中眼压、视运动反应和视网膜电图结果均未显示与对照组有差异,京尼平注射组观察到大鼠眼的神经节细胞轴突数较对照组下降,虽未达到统计学差异,但应引起重视,这与El Hamdaoui等<sup>[32]</sup>观察到的视网膜神经纤维层明显变薄相符,未来的研究应注意京尼平注射浓度和频次对视网膜神经节细胞轴突数量的影响。

在关于京尼平交联巩膜的临床研究中,Zhu等<sup>[38]</sup>纳入21例没有发生黄斑裂孔的高度近视性黄斑脱离和或视网膜劈裂患者,共计24眼,使用0.1%京尼平溶液交联过的巩膜条带行后巩膜加固术治疗,术后连续随访至少1a,因手术本身通过缩短眼轴使视网膜再附着产生视网膜

微皱褶,术后早期患者诉视物变形,除此之外,未观察到其他并发症。Xue等<sup>[34]</sup>和Su等<sup>[35]</sup>对高度近视患者行后巩膜加固或收缩术联合京尼平交联术,术后早期部分患者诉视物变形,除此之外,未观察到视神经损害或感染等严重不良反应。He等<sup>[39]</sup>对发生近视牵拉性黄斑病变的32眼行后巩膜加固术联合京尼平交联术,不良反应同Zhu等<sup>[38]</sup>的报道,视物变形随视网膜的再次贴合修复逐渐消失,没有出现术后严重的并发症。

## 5 总结与展望

现有关于物理交联在体巩膜胶原的研究选取的是赤道巩膜,而高度近视眼后巩膜容易发生葡萄肿,但后巩膜比较深不容易被照射到,未来或许可以借助光导纤维等新技术使紫外光到达后巩膜来实现更好的交联;研究发现蓝光核黄素恒河猴巩膜胶原交联会使视网膜细胞受到损伤,后续的研究需改善交联的条件,并且关注交联对视网膜细胞的影响;已有实验数据表明Tenon囊下或球后注射京尼平化学交联巩膜胶原方法,可以有效减缓眼轴伸长且可以交联到后巩膜,但它靶向性相对较差,需要考虑化学交联剂如何更加精准到达目标巩膜及减少对周围肌肉、筋膜组织的影响;对于有后巩膜加固或收缩手术指征的高度近视患者,先对巩膜条带进行物理或化学交联,然后进行后巩膜加固或收缩术可能会是更好的选择。

## 参考文献

- 1 Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, et al. Global prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology* 2016;123(5):1036-1042
- 2 Saw SM, Matsumura S, Hoang QV. Prevention and management of myopia and myopic pathology. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019;60(2):488-499
- 3 Marshall GE. Human scleral elastic system: an immunoelectron microscopic study. *Br J Ophthalmol* 1995;79(1):57-64
- 4 Summers Rada JA, Shelton S, Norton TT. The sclera and myopia. *Exp Eye Res* 2006;82(2):185-200
- 5 Keeley FW, Morin JD, Vesely S. Characterization of collagen from normal human sclera. *Exp Eye Res* 1984;39(5):533-542
- 6 Sakai LY, Keene DR, Renard M, et al. FBN1: the disease-causing gene for Marfan syndrome and other genetic disorders. *Gene* 2016;591(1):279-291
- 7 Curtin BJ, Iwamoto T, Renaldo DP. Normal and staphylomatous sclera of high myopia. *Arch Ophthalmol* 1979;97(5):912-915
- 8 Harper AR, Summers JA. The dynamic sclera: extracellular matrix remodeling in normal ocular growth and myopia development. *Exp Eye Res* 2015;133:100-111
- 9 Blackburn BJ, Rollins AM, Dupps WJ Jr. Biomechanics of ophthalmic crosslinking. *Trans Vis Sci Tech* 2021;10(5):8
- 10 Choi S, Lee SC, Lee HJ, et al. Structural response of human corneal and scleral tissues to collagen cross-linking treatment with riboflavin and ultraviolet A light. *Lasers Med Sci* 2013;28(5):1289-1296
- 11 Guo P, Miao Y, Jing Y, et al. Changes in collagen structure and permeability of rat and human sclera after crosslinking. *Transl Vis Sci Technol* 2020;9(9):45
- 12 Rong S, Wang CY, Han BY, et al. Iontophoresis-assisted accelerated riboflavin/ultraviolet A scleral cross-linking: a potential treatment for pathologic myopia. *Exp Eye Res* 2017;162:37-47
- 13 Lai LB, Lv XT, Wu XW, et al. Comparing the differences in slowing

- myopia progression by riboflavin/ultraviolet A scleral cross-linking before and after lens-induced myopia in Guinea pigs. *Curr Eye Res* 2022;47(4):531-539
- 14 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
- 15 Wollensak G, Spoerl E. Collagen crosslinking of human and porcine sclera. *J Cataract Refract Surg* 2004;30(3):689-695
- 16 Sun MS, Zhang FJ, Li Y, et al. Evaluation of the safety and long-term scleral biomechanical stability of UVA cross-linking on scleral collagen in Rhesus monkeys. *J Refract Surg* 2020;36(10):696-702
- 17 Ou-Yang BW, Sun MS, Wang MM, et al. Early changes of ocular biological parameters in Rhesus monkeys after scleral cross-linking with riboflavin/ultraviolet-A. *J Refract Surg* 2019;35(5):333-339
- 18 Roberts JE. Ocular phototoxicity. *J Photochem Photobiol B* 2001;64(2-3):136-143
- 19 Sparrow JR, Nakanishi K, Parish CA. The lipofuscin fluorophore A2E mediates blue light-induced damage to retinal pigmented epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41(7):1981-1989
- 20 Iseli HP, Spoerl E, Wiedemann P, et al. Efficacy and safety of blue-light scleral cross-linking. *J Refract Surg* 2008;24(7):S752-S755
- 21 Iseli HP, Körber N, Karl A, et al. Damage threshold in adult rabbit eyes after scleral cross-linking by riboflavin/blue light application. *Exp Eye Res* 2015;139:37-47
- 22 Li Y, Liu C, Sun MS, et al. Ocular safety evaluation of blue light scleral cross-linking *in vivo* in rhesus macaques. *Graefes Arch Exp Ophthalmol* 2019;257(7):1435-1442
- 23 Li Y, Zhang FJ, Sun MS, et al. Safety and long-term scleral biomechanical stability of Rhesus eyes after scleral cross-linking by blue light. *Curr Eye Res* 2021;46(7):1061-1070
- 24 Campbell IC, Hannon BG, Read AT, et al. Quantification of the efficacy of collagen cross-linking agents to induce stiffening of rat sclera. *J R Soc Interface* 2017;14(129):20170014
- 25 Avila MY, Gerena VA, Navia JL. Corneal crosslinking with genipin, comparison with UV-riboflavin *in vivo* model. *Mol Vis* 2012;18:1068-1073
- 26 Liu TX, Luo X, Gu YW, et al. Correlation of discoloration and biomechanical properties in porcine sclera induced by genipin. *Int J Ophthalmol* 2014;7(4):621-625
- 27 Zyablitskaya M, Takaoka A, Munteanu EL, et al. Evaluation of therapeutic tissue crosslinking (TXL) for myopia using second harmonic generation signal microscopy in rabbit sclera. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(1):21-29
- 28 Hannon BG, Schwaner SA, Boazak EM, et al. Sustained scleral stiffening in rats after a single genipin treatment. *J R Soc Interface* 2019;16(159):20190427
- 29 Wang MM, Corpuz CC. Effects of scleral cross-linking using genipin on the process of form-deprivation myopia in the Guinea pig: a randomized controlled experimental study. *BMC Ophthalmol* 2015;15:89
- 30 Liu TX, Wang Z. Biomechanics of sclera crosslinked using genipin in rabbit. *Int J Ophthalmol* 2017;10(3):355-360
- 31 赵亚芳, 许寅聪, 王超英, 等. 京尼平巩膜交联对兔形觉剥夺性近视形成的抑制作用. *中华实验眼科杂志* 2019;37(12):962-966
- 32 El Hamdaoui M, Levy AM, Gaonkar M, et al. Effect of scleral crosslinking using multiple doses of genipin on experimental progressive myopia in tree shrews. *Transl Vis Sci Technol* 2021;10(5):1
- 33 Xue AQ, Bao FJ, Zheng LY, et al. Posterior scleral reinforcement on progressive high myopic young patients. *Optom Vis Sci* 2014;91(4):412-418
- 34 Xue AQ, Zheng LY, Tan GL, et al. Genipin-crosslinked donor sclera for posterior scleral contraction/reinforcement to fight progressive myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59(8):3564-3573
- 35 Su YF, Pan AP, Wu Y, et al. The efficacy of posterior scleral contraction in controlling high myopia in young people. *Am J Transl Res* 2018;10(11):3628-3634
- 36 Hamdaoui ME, Levy AM, Stuber AB, et al. Scleral crosslinking using genipin can compromise retinal structure and function in tree shrews. *Exp Eye Res* 2022;219:109039
- 37 Hannon BG, Luna C, Feola AJ, et al. Assessment of visual and retinal function following *in vivo* genipin-induced scleral crosslinking. *Transl Vis Sci Technol* 2020;9(10):8
- 38 Zhu SQ, Zheng LY, Pan AP, et al. The efficacy and safety of posterior scleral reinforcement using genipin cross-linked sclera for macular detachment and retinoschisis in highly myopic eyes. *Br J Ophthalmol* 2016;100(11):1470-1475
- 39 He Q, Wang X, Shi QH, et al. Posterior scleral reinforcement for the treatment of myopic traction maculopathy. *BMC Ophthalmol* 2022;22(1):273