

# 角膜交联术治疗感染性角膜炎的研究进展

甘 敏, 林 莉, 张晓慧\*

遂宁市中心医院眼科, 四川 遂宁

收稿日期: 2025年7月1日; 录用日期: 2025年7月24日; 发布日期: 2025年8月5日

## 摘 要

感染性角膜炎是由病原菌浸润角膜所致的感染性疾病, 该病可致角膜出现不可逆混浊, 视力出现不可逆损伤, 严重者可致角膜溶解, 形成角膜溃疡穿孔, 导致难以挽回的损失, 最终丧失眼球。目前对于该病的治疗主要是使用抗菌药物抑制病原菌的浸润, 但近年来随着耐药菌的日益增多, 抗菌药物的疗效逐渐下降, 为了开发新的治疗方法, 角膜交联术(CXL)被发现具有抑制病原菌及加强角膜硬度的作用, 其在感染性角膜炎中的应用越来越广泛。文章综述了近年来CXL在操作、疗效、适应症上的优化及其在感染性角膜炎中应用的进展, 为CXL在感染性角膜炎中的进一步研究和临床应用提供参考。

## 关键词

角膜交联, 感染性角膜炎, 综述

# Research Progress on Corneal Cross-Linking in the Treatment of Infectious Keratitis

Min Gan, Li Lin, Xiaohui Zhang\*

Department of Ophthalmology, Suining Central Hospital, Suining Sichuan

Received: Jul. 1<sup>st</sup>, 2025; accepted: Jul. 24<sup>th</sup>, 2025; published: Aug. 5<sup>th</sup>, 2025

## Abstract

Infectious keratitis is an infectious disease caused by the infiltration of pathogenic microorganisms

\*通讯作者。

into the cornea, which could lead to irreversible corneal opacity and permanent vision loss. In severe cases, it might result in corneal melting, ulceration, and perforation, ultimately leading to irreparable damage and loss of the eyeball. Currently, the treatment for this condition primarily relies on the use of antimicrobial agents to inhibit the infiltration of pathogens; however, in recent years, the increasing prevalence of resistant bacteria has led to a gradual decline in the efficacy of these drugs. To develop new treatment methods, corneal cross-linking (CXL) has been identified to have the ability to inhibit pathogens and enhance corneal stiffness, resulting in its growing application in infectious keratitis. This article reviews the recent optimizations in the procedures, efficacy, and indications of CXL, along with its advancements in the treatment of infectious keratitis, providing a reference for further research and clinical application of CXL in this condition.

## Keywords

Corneal Cross-Linking, Infectious Keratitis, Review

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

角膜盲是由于角膜透明度下降所致的视力丧失，它是在全球范围内导致失明和视力障碍排名第 5 位的主要原因，每年可导致 150~200 万新增单眼失明病例，而感染性角膜炎是发达和发展中国家导致角膜盲的最主要原因，可由多种病原菌感染引起，而细菌和真菌已被证实是最常见的致病微生物[1]。感染性角膜炎除了引起角膜出现不可逆混浊致视力出现不可逆损伤以外，病原菌释放的蛋白酶还可引起角膜溶解坏死出现角膜溃疡甚至穿孔等，最终需行角膜移植手术挽救眼球。目前，临床上细菌性角膜炎的治疗主要是使用氟喹诺酮类及氨基糖苷类抗菌药物，但研究表明，近年来氟喹诺酮类抗菌药物的敏感性日趋下降[2]，耐药菌日益增多。此外，感染性角膜炎病程迁延，愈合缓慢，需长期使用抗菌药物，部分患者存在依从性不高，无法坚持长期使用抗菌药物等问题。角膜交联术(CXL)自 25 年前诞生自德国以来，最初是用于治疗角膜扩张性疾病，比如：圆锥角膜，但研究表明，CXL 除了可以通过交联键来增加角膜硬度以外，还可以有效抑制病原菌的生长及抑制病原菌产生的蛋白溶解酶的作用，进一步将其适应症扩大到治疗感染性角膜炎，并取得了有效的研究成果，在 2013 年第九届角膜交联大会上，将专门用于治疗感染性角膜炎的 CXL 命名为 PACK-CXL (Photoactivated Chromophore for Keratitis-Corneal Cross-linking) [3]。既往关于 PACK-CXL 治疗感染性角膜炎的循证医学证据具有低确定性和临床异质性[4]，因此需要更多的研究来进一步探索 PACK-CXL 的疗效。文章将对近几年关于 PACK-CXL 的研究进展进行综述。

本综述使用关键词“Corneal Cross-Linking”和“Keratitis”检索电子数据库 PubMed，查找近 5 年发表的与角膜交联和角膜炎相关的英文文章来探索角膜交联术在感染性角膜炎中的研究进展。本综述纳入了角膜交联治疗感染性角膜炎相关的基础研究(包括体内和体外研究)、随机对照实验、回顾性和干预性队列研究以及部分病例报道。提取临床随机对照实验和队列研究的样本量、角膜交联手术相关参数、术后愈合时间、最佳矫正视力、溃疡情况等相关数据收集到效应量汇总表中进行展示(见表 1)。本综述纳入的文章均由两名评审员独立对文章的标题、摘要和全文进行筛选，删除与本综述无关的重复记录，评估其合理性，如有差异则通过讨论解决。

**Table 1.** Summary of treatment methods, changes in best corrected visual acuity before and after treatment, and cure indicators  
**表 1.** 治疗方式、治疗前后最佳矫正视力变化及治愈指标的总结

| 研究                     | 设计类型    | 病原菌   | 实验组<br>(数量)           | 对照组<br>(数量)   | 溃疡                       | 光照<br>通量                    | 治疗前视力(logMAR)               |                             | 治疗后视力(logMAR)                  |                                 | 治愈时间或治疗 3 周后<br>治愈比例        |                               |
|------------------------|---------|-------|-----------------------|---------------|--------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
|                        |         |       |                       |               |                          |                             | 实验组                         | 对照组                         | 实验组                            | 对照组                             | 实验组                         | 对照组                           |
| Farhad Hafezi          | 随机对照实验  | 真菌及细菌 | CXL (18)              | 抗菌药物(21)      | 直径 < 4 mm<br>深度 < 350 mm | 5.4 或 7.2 J/cm <sup>2</sup> | 0.76 (0.66)/<br>平均值(标准差)    | 0.73 (0.85)/<br>平均值(标准差)    | 0.53 (0.68)/<br>平均值(标准差)       | 0.54 (0.75)/<br>平均值(标准差)        | 9.94 (7.18)<br>(天)/平均值(标准差) | 14.58 (14.95)<br>(天)/平均值(标准差) |
| N Venkatesh Prajna     | 随机对照实验  | 细菌    | CXL + 抗菌药物<br>(17)    | 抗菌药物<br>(19)  | 角膜的厚度 > 350 mm<br>的溃疡    | 5.4 J/cm <sup>2</sup>       | 1.7<br>(0.6~1.8)/中位数(四分位间距) | 1.7<br>(0.7~1.7)/中位数(四分位间距) | 1.32<br>(0.43~1.75)/中位数(四分位间距) | 0.82 (0.62~1.40)/<br>中位数(四分位间距) | 53%                         | 43%                           |
| Asaf Achiron           | 回顾性队列研究 | 细菌    | 加速 CXL + 抗菌药物<br>(26) | 抗菌药物<br>(21)  | 中、重度角膜溃疡                 | 5.4 J/cm <sup>2</sup>       | 1.39 (0.65)/<br>平均值(标准差)    | 1.62 (0.56)/<br>平均值(标准差)    | 0.55 (0.2~1.7)/<br>中位数(四分位间距)  | 1.45 (0.9~1.9)/<br>中位数(四分位间距)   | 7 (5~12)<br>(天)/中位数(四分位间距)  | 16 (13~18)<br>(天)/中位数(四分位间距)  |
| Vimalin Jeyalatha Mani | 干预性队列研究 | 真菌    | CXL + 抗真菌药物(9)        | 抗真菌药物<br>(11) | 前基质层                     | 5.4 J/cm <sup>2</sup>       | 1.00 (0.8)/<br>平均值(标准差)     | 1.6 (0.8)/<br>平均值(标准差)      | 0.15 (0.15)/<br>平均值(标准差)       | 1.15 (1.0)/<br>平均值(标准差)         | 1.3 (0.8)<br>(月)/Mean (SD)  | 3.0 (2.0)<br>(月)/Mean (SD)    |

## 2. PACK-CXL 的原理及研究进展

### 2.1. PACK-CXL 的原理

最初的 CXL 操作方案称为德累斯顿方案，具体是将核黄素这种光敏剂滴入角膜，使其渗透到角膜基质层，以增加角膜对紫外线的吸收。随后，使用紫外线照射角膜，核黄素在紫外线的作用下，同时在氧气的参与下会产生氧自由基等物质，促使角膜胶原纤维之间形成新的共价键，从而增加角膜的机械强度。其抗菌原理是：一方面，紫外线照射具有直接灭杀病原体的作用，而交联过程中产生的化学变化也可能对病原体的生存环境产生不利影响，从而进一步抑制其生长；另一方面，在感染性角膜炎中，角膜组织会受到病原体产生的消化酶的侵袭和破坏，导致角膜胶原的降解和角膜机械强度的下降，而 CXL 可以通过在角膜胶原纤维之间形成共价键，增强角膜对病原体产生的消化酶的抗性，限制病原体在角膜内的扩散，增强角膜硬度，从而减少角膜因感染而导致的变薄、穿孔等并发症的发生[5]。近来，一项动物研究表明，即使在没有辐射光直接灭杀微生物的情况下，PACK-CXL 仍可通过增加角膜硬度和对消化酶的抗性来使感染局限[6]，并且在增加对消化酶的抵抗性这一方面似乎是非氧依赖的[7]，表明在 PACK-CXL 中，似乎不需要额外补充氧气来提高治疗效果，该研究结果支持 PACK-CXL 在具体操作过程中不需要进行额外的氧气补充，有利于进一步简化 PACK-CXL 的操作流程。

### 2.2. PACK-CXL 的研究进展

德累斯顿方案由于核黄素在角膜基质中达到饱和的时间以及氧气弥散到角膜基质的时间较长，所以该方案的操作时间很长。为了缩短操作时间，又研发了加速 CXL 用于治疗感染性角膜炎。加速 CXL 是在保证光能量密度不变的情况下，通过增加光照强度来达到缩短照射时间的目的。研究表明，增加 CXL 的光照射强度可以有效增加角膜对消化酶的耐受性，在减少治疗感染性角膜炎的持续时间的时候，不影响治疗效果[8]。使用加速 CXL 联合抗菌药物治疗感染性角膜炎的治愈率高，能有效抑制菌丝生长，改善角膜的生物力学参数[9]。一项兔子的动物实验表明，对于真菌性角膜炎来说，加速 CXL 辅助抗菌药物的疗效优于标准 CXL，可以更快地控制感染，促进溃疡愈合，表明加速 CXL 的优越性，然而，加速 CXL

在治疗的早期可能存在增加溃疡面积的风险[10]。

从另一方面来讲,德累斯顿方案要求角膜厚度需大于 400  $\mu\text{m}$ ,且紫外光照射的总能量密度不超过 5.4  $\text{J}/\text{cm}^2$ ,这是为了限制紫外光照射的深度以保护角膜内皮及眼内组织不受到紫外线照射的损害,但这也是 PACK-CXL 运用的另一大局限性,使得已经溶解较薄的角膜以及角膜浸润溃疡灶较深的感染性角膜炎无法使用 CXL。而最近的一项体外研究表明,在感染角膜中,到达角膜内皮的光量较未感染角膜显著减少。因此,在保持不损伤角膜内皮的前提,PACK-CXL 的激发光总流量密度可以安全地增加至 10  $\text{J}/\text{cm}^2$ ,甚至更高[11],表明在感染性角膜炎中可以适当增加紫外光照射强度来达到灭杀病原菌的效果。

除了核黄素-紫外线 CXL 以外,近年来还研发出了孟加拉玫瑰红-绿光 CXL,具体方法是用孟加拉玫瑰红浸润角膜使其在角膜基质内达到饱和后,使用 532 nm 的绿光照射角膜。与传统的 CXL 相比,由于孟加拉玫瑰红具有较好的抑菌作用及较弱的穿透力,使其更适用于薄角膜(角膜 < 400  $\mu\text{m}$ ),且术后角膜感染的发生率更低[12]。另外,核黄素-紫外线 CXL 与孟加拉玫瑰红-绿光 CXL 同期联合使用有望成为治疗耐药性真菌性角膜炎的有效治疗方案[13]。

传统的 CXL 需要在手术室进行,近年来,将 CXL 的操作环境从手术室转移到了裂隙灯下,减少了进行 CXL 所需的基础设施,降低了手术成本,为感染性角膜炎的治疗提供了一种更为经济、便捷、有效的治疗手段[14]。

### 3. PACK-CXL 在感染性角膜炎治疗中的应用

常见的引起感染性角膜炎的病原体主要包括病毒、细菌和真菌。研究表明,由于紫外线照射可以激活体内潜伏的病毒,诱发角膜炎症反应,加重病毒性角膜炎,因此现有的研究不推荐 PACK-CXL 用于治疗病毒性角膜炎[15]。目前 PACK-CXL 主要运用于细菌及真菌性角膜炎,一项三期临床实验比较了单独使用 CXL 与单独抗菌药物治疗早中期细菌及真菌感染性角膜炎的疗效,结果表明,两个治疗组在治愈的时间上没有显著差异,表明 PACK-CXL 可能是治疗早中期感染性角膜炎的独立一线治疗的替代品[16],且 PACK-CXL 仅一次治疗就能达到和标准抗菌药物治疗相同的效果,也增加了患者治疗的便利性,同时减少了长期药物治疗对眼部的刺激。另外一项临床前瞻性干预研究表明,接受 PACK-CXL 治疗的真菌性和细菌性角膜炎患者能够实现早期愈合,并且表现出显著的角膜生物力学重塑和视力的提升,并且在 PACK-CXL 治疗后,有助于增加病原菌对抗菌药物的敏感性[17]。一项关于兔的体内研究结果提示,单独使用 CXL 治疗镰刀菌引起的角膜炎可以代替标准药物治疗,很好地控制角膜炎性浸润。但 CXL 作为单药治疗绿脓杆菌引起的角膜炎时虽然可以减少角膜溶解,但不能有效抑制细菌增长[18],提示我们在单独使用 CXL 治疗感染性角膜炎时,病原菌种类不同,其治疗效果也存在较大差异。除此以外,PACK-CXL 还可以与抗菌药物联合使用来提高疗效,近年来大量的研究也表明,PACK-CXL 联合标准抗菌药物治疗比单独使用 CXL 或单独使用抗菌药物治疗的疗效更佳,本研究分别综述了近年来 CXL 在治疗细菌性和真菌性角膜炎中的研究进展。

#### 3.1. PACK-CXL 在治疗细菌性角膜炎中的研究进展

一项关于 CXL 灭菌效果的体外研究表明,增加 CXL 的紫外光总流量可以有效增加 CXL 的灭菌效果,这种灭菌效果随总流量的增加而增加,其增加幅度因病原菌不同而存在差异,对于最常见的病原菌金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌来说,在 10  $\text{J}/\text{cm}^2$  以下的流量增加遵循布森-罗斯科法则,即光化学效应与吸收的光强度与照射时间的乘积成比例,而对于 10  $\text{J}/\text{cm}^2$  以上的流量增加则表现出应变依赖性[19],提示 CXL 的紫外杀菌效果随光照强度的增加而增加,但存在一定阈值,针对不同病原菌的杀菌效果各不相同。印度的一项临床随机对照实验结果表明,PACK-CXL 辅助标准抗菌药物治疗细菌性角膜炎可以降低

低溃疡的细菌培养阳性率并减少角膜穿孔等严重并发症的发生率[20]。

另外, 一项回顾性队列研究的结果表明, PACK-CXL 在治疗耐药菌引起的角膜炎方面表现优异, 与抗菌药物治疗具有协同作用, 并且重复使用 PACK-CXL 治疗耐药菌导致的细菌性角膜炎可能比单次治疗更有效且几乎没有并发症[21]。在耐药细菌性角膜炎中, 即使疾病进入晚期阶段需要行穿透性角膜移植手术治疗, 在进行手术治疗之前, 先用 PACK-CXL 进行预处理也可以有效降低术后复发率及提升术后视力[22]。一项观察性队列研究也提示, PACK-CXL 辅助抗菌药物治疗可以增加耐药菌对药物的敏感性, 改善耐药角膜溃疡患者的预后[23], 减少溃疡的面积。这些结果提示 PACK-CXL 可以有效克服全球蔓延的细菌耐药问题, 为耐药性细菌性角膜炎的治疗提供一种无创、有效、安全的治疗方案。

此外, 研究也表明, 加速 PACK-CXL 也可以作为标准抗菌治疗的辅助治疗, 在治疗中晚期细菌性角膜炎中, 加速 PACK-CXL 辅助抗菌药物治疗有助于提升最佳矫正视力、缩短治疗时间、减少就诊次数和并发症的发生[24]。

### 3.2. PACK-CXL 在治疗真菌性角膜炎中的研究进展

一项动物研究结果表明, 单独使用高强度 PACK-CXL ( $30 \text{ mW/cm}^2$ ) 治疗兔真菌性角膜炎与单独使用伏立康唑治疗效果相当, 且增加紫外光照射的流量可以观察到角膜炎临床表现改善的趋势, 且不增加额外的风险, 但这种趋势尚没有统计学差异, 仍旧需要进一步实验验证[25]。一例病例报告展示了一位临近溃疡穿孔的耐药性真菌性角膜炎患者, 在 8 天内重复使用 2 次加速 PACK-CXL (累计流量  $14.4 \text{ J/cm}^2$ ) 治疗, 能有效控制炎症浸润, 使角膜溃疡瘢痕形成, 提示加速 PACK-CXL 治疗耐药性真菌性角膜炎通常需要更高的紫外线照射流量[26]。在一项兔曲霉菌性角膜炎的动物模型实验中, 结果表明, 与单独抗菌药物治疗相比, 伏立康唑联合 PACK-CXL 治疗曲霉菌性角膜炎可以有效降低溃疡面积和浸润深度, 抑制曲霉菌生长繁殖, 加速角膜溃疡修复, 缩短疾病进程[27], 二者具有协同作用。一项临床病例对照研究结果也证实, 接受 PACK-CXL 辅助标准抗真菌药物治疗的患者比仅接受抗菌药物治疗的患者拥有更短的治愈时间、更佳的矫正视力, 且更能有效降低相关炎症因子的表达[28]。

现有一项荟萃分析共纳入了 283 位患者, 共 7 例随机对照实验, 用于评估标准抗菌治疗与 PACK-CXL 辅助标准抗菌治疗用于治疗感染性角膜炎的差异, 但由于研究之间存在显著的异质性, 如人口、角膜炎的类型和严重程度、抗菌药物治疗方案、PACK-CXL 操作方案以及结果的评估等方面存在异质性, 因此证据等级较低, 但初步可得出的结论是, 与单独使用抗菌药治疗相比, PACK-CXL 联合标准抗真菌药物治疗可缩短真菌性角膜炎的愈合时间[29], 但这仍旧需要更高质量的研究证据支持。总之, 现有的研究结果提示 PACK-CXL 与抗真菌药物治疗具有协同性, 在保证安全性的同时, 联合治疗的效果优于单独抗真菌药物治疗。

## 4. 研究的不足及未来研究方向

近年来, 由于 CXL 治疗感染性角膜炎的广阔前景, 围绕 PACK-CXL 涌现了大量的研究, 结果表明 CXL 及加速 CXL 在治疗感染性角膜炎时具有无创、便捷、有效、安全的特点, 可以达到与标准抗菌治疗相同的疗效。重复多次使用 CXL 对于治疗耐药菌引起的角膜炎表现出显著的优越性。PACK-CXL 辅助标准抗菌治疗可以有效地缩短疾病病程, 减少并发症的发生, 促进角膜修复。但这些研究存在大量异质性, 比如使用的能量源和发色团各不相同, 实验设计和结局观察的终点也不同, 此外这些研究还包括了以人为研究对象的临床前研究和动物研究。这些异质性使得这些研究的证据级别低, 如果 PACK-CXL 的相关研究要用于指导未来的临床决策, 尚需要进一步的大样本、统一标准、统一 CXL 操作方案, 及共同的可量化的临床观察终点指标[30]的研究, 来减少研究的异质性, 提高证据级别。

目前,虽然 PACK-CXL 治疗感染性角膜炎没有统一的方案,然而,现有的研究表明,PACK-CXL 治疗联合标准抗菌治疗的效果并不劣于单纯的标准抗菌治疗效果,在某些情况下(包括真菌感染),其效果甚至可能优于标准抗菌治疗[31],特别是对于耐药菌的治疗,是潜在的运用策略。当然,这同样也需要更高级别的证据来支持。

目前,关于 PACK-CXL 治疗棘阿米巴性角膜炎的研究更新较少,仅有一例病例报告展示在耐药的棘阿米巴性角膜炎中,重复 2 次使用核黄素-紫外线 CXL 和孟加拉玫瑰红-绿光 CXL 的联合治疗,并经过三次联合治疗后可以使炎症转为静止[13]。国内的一项动物实验也证实,使用离子辅助的 PACK-CXL 能有效抑制棘阿米巴性角膜炎中棘阿米巴原虫的密度,且 PACK-CXL 与药物治疗具有协同作用,其对棘阿米巴原虫的抑制效果均优于单纯 CXL 治疗和单纯药物治疗[32]。但是,现有的研究缺乏更高级别的证据,比如临床队列研究等,尚需要更多的临床及基础研究来进一步探索。

## 5. 结论

CXL 在德国问世以来,经过不断的研究与拓展,其适应症不断扩展,已由最初的用于扩张性角膜疾病的治疗扩展至感染性角膜炎的治疗[33]。近来,CXL 在感染性角膜炎中运用的研究结果展示出了重要的价值和显著的成效。除了传统的核黄素-紫外线 CXL 以外,孟加拉玫瑰红-绿光 CXL 在治疗感染性角膜炎方面表现更优越。此外,加速 CXL 在治疗感染性角膜炎时也在缩短治疗时间及提高矫正视力方面存在获益,当然这还需要更高级别的证据来证实。除了传统的手术室环境下进行的 CXL 以外,近年来研发了可以在裂隙灯下操作的 CXL,提高了 CXL 的便利性,同时降低了 CXL 的操作成本。

对于轻中度感染性角膜炎而言,PACK-CXL 与单独标准抗菌药物治疗疗效相当;对于中重度感染性角膜炎而言,相较于单独使用抗菌药物治疗,PACK-CXL 联合标准抗菌治疗显示出更好的治疗效果及获益;而对于耐药菌性感染性角膜炎而言,PACK-CXL 提供了一种有效、安全、便捷的治疗方案,同时也可以增强病原菌对于药物的敏感性。从目前的研究来看,无论是对于细菌性角膜炎、真菌性角膜炎,还是棘阿米巴性角膜炎,PACK-CXL 都是能发挥其独有的优势,特别是对于耐药菌引起的角膜炎。

然而,尽管 CXL 在感染性角膜炎中的运用中取得了一定的进展,但仍有一些问题需要进一步研究和解决。例如,如何规范手术操作流程及相关参数及疗效观察终点来规范临床研究,减少研究异质性,获得更高质量的证据。未来的研究应致力于解决当前存在的问题,不断完善和优化该技术,使其更好地服务于患者,为感染性角膜炎的治疗带来新的突破。

## 致 谢

感谢四川省卫生健康委医学科技项目对本文的资助,感谢林莉主任医师对本文的修订指正,感谢张晓慧医生对本文写作方式提供思路。

## 基金项目

四川省卫生健康委医学科技项目(21PJ187)。

## 参考文献

- [1] Ting, D.S.J., Ho, C.S., Deshmukh, R., Said, D.G. and Dua, H.S. (2021) Infectious Keratitis: An Update on Epidemiology, Causative Microorganisms, Risk Factors, and Antimicrobial Resistance. *Eye*, **35**, 1084-1101. <https://doi.org/10.1038/s41433-020-01339-3>
- [2] Zhang, Z., Cao, K., Liu, J., Wei, Z., Xu, X. and Liang, Q. (2022) Pathogens and Antibiotic Susceptibilities of Global Bacterial Keratitis: A Meta-Analysis. *Antibiotics*, **11**, Article 238. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11020238>
- [3] Tabibian, D., Mazzotta, C. and Hafezi, F. (2016) PACK-CXL: Corneal Cross-Linking in Infectious Keratitis. *Eye and Vision*,

3, Article No. 11.

- [4] Davis, S.A., Bovelle, R., Han, G. and Kwagyan, J. (2020) Corneal Collagen Cross-Linking for Bacterial Infectious Keratitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **2020**, CD013001. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd013001.pub2>
- [5] 秦秀虹, 孙晓晶. PACK-CXL: 治疗感染性角膜炎的角膜胶原交联[J]. 中华实验眼科杂志, 2018, 36(7): 570-575.
- [6] Marrie, A., Abdullatif, A.M., Gamal El Dine, S., Yehia, R., Saied, R. and Tolba, D.A. (2023) Corneal Cross-Linking Guards against Infectious Keratitis: An Experimental Model. *International Ophthalmology*, **43**, 1241-1248. <https://doi.org/10.1007/s10792-022-02522-z>
- [7] Hafezi, N.L., Aydemir, M.E., Lu, N., Torres-Netto, E.A., Hillen, M. and Koppen, C. (2024) The Resistance of Riboflavin/UV-A Corneal Cross-Linking to Enzymatic Digestion Is Oxygen-independent. *Cornea*, **43**, 895-898. <https://doi.org/10.1097/ico.0000000000003502>
- [8] Kowalska, M., Mischi, E., Stoma, S., Nørrelykke, S.F., Hartnack, S. and Pot, S.A. (2023) How Modifications of Corneal Cross-Linking Protocols Influence Corneal Resistance to Enzymatic Digestion and Treatment Depth. *Translational Vision Science & Technology*, **12**, Article 18. <https://doi.org/10.1167/tvst.12.5.18>
- [9] Li, M., Yu, T., Gao, X. and Wu, X. (2020) Accelerated Corneal Collagen Cross-Linking in Clinical Management of Infectious Keratitis. *Journal of International Medical Research*, **48**, 1-11. <https://doi.org/10.1177/0300060520926411>
- [10] Wei, A., Zhao, Z., Kong, X., *et al.* (2022) Comparison of Accelerated and Standard Corneal Collagen Cross-Linking Treatments in Experimental Fungal Keratitis for *Aspergillus Fumigatus*. *Journal of Ophthalmology*, **2022**, 1-9. <https://doi.org/10.1155/2022/1085692>
- [11] Lu, N.J., Meier, P., Reina, G., Aydemir, M.E., Eitner, S., Koliwer-Brandl, H., *et al.* (2025) Transmission Rates of UV-A and Green Light in an *ex Vivo* Corneal Crosslinking Model for Infectious Keratitis. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, **51**, 249-256. <https://doi.org/10.1097/j.jcrs.0000000000001599>
- [12] 陈雪阳, 高蓉蓉, 王勤美, 等. 孟加拉玫瑰红-绿光角膜胶原交联术的研究进展[J]. 中华眼视光学与视觉科学杂志, 2021, 23(11): 870-874.
- [13] Hafezi, F., Messerli, J., Torres-Netto, E.A., Lu, N., Aydemir, M.E., Hafezi, N.L., *et al.* (2025) Same-Session Dual Chromophore Riboflavin/UV-A and Rose Bengal/Green Light PACK-CXL in *Acanthamoeba* Keratitis: A Case Report. *Eye and Vision*, **12**, Article No. 2. <https://doi.org/10.1186/s40662-024-00420-2>
- [14] Hafezi, F., Richoz, O., Torres-Netto, E.A., Hillen, M. and Hafezi, N.L. (2021) Corneal Cross-Linking at the Slit Lamp. *Journal of Refractive Surgery*, **37**, 78-82. <https://doi.org/10.3928/1081597x-20201123-02>
- [15] Papaioannou, L., Miligkos, M. and Papathanassiou, M. (2016) Corneal Collagen Cross-Linking for Infectious Keratitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cornea*, **35**, 62-71. <https://doi.org/10.1097/ico.0000000000000644>
- [16] Hafezi, F., Hosny, M., Shetty, R., Knyazer, B., Chen, S., Wang, Q., *et al.* (2022) PACK-CXL vs. Antimicrobial Therapy for Bacterial, Fungal, and Mixed Infectious Keratitis: A Prospective Randomized Phase 3 Trial. *Eye and Vision*, **9**, Article No. 2. <https://doi.org/10.1186/s40662-021-00272-0>
- [17] Saini, S., Singh, S., Dwivedi, K., Singh, S., Kumar, S. and Rana, J. (2022) Photo-Activated Chromophore for Infectious Keratitis Cross-Linking and Its Efficacy as a Treatment Modality in Managing Microbial Keratitis. *Indian Journal of Ophthalmology*, **70**, 1571-1577. [https://doi.org/10.4103/ijo.ijo\\_2693\\_21](https://doi.org/10.4103/ijo.ijo_2693_21)
- [18] Saad, Z.A., Elnashar, H., Negm, S., Elsayed, H.A., Abdallah, M.G., Abuamara, T.M.M., *et al.* (2023) Collagen Cross-Linking as Monotherapy in Experimentally Induced Corneal Abscess in Rabbits. *BMC Ophthalmology*, **23**, Article No. 266. <https://doi.org/10.1186/s12886-023-03007-y>
- [19] Lu, N.-J., Koliwer-Brandl, H., Gilardoni, F., *et al.* (2023) The Antibacterial Efficacy of High-Fluence PACK Cross-Linking Can Be Accelerated. *Translational Vision Science & Technology*, **12**, Article 12. <https://doi.org/10.1167/tvst.12.2.12>
- [20] Prajna, N.V., Radhakrishnan, N., Lalitha, P., Rajaraman, R., Narayana, S., Austin, A.F., *et al.* (2020) Cross-Linking Assisted Infection Reduction (CLAIR): A Randomized Clinical Trial Evaluating the Effect of Adjuvant Cross-Linking on Bacterial Keratitis. *Cornea*, **40**, 837-841. <https://doi.org/10.1097/ico.0000000000002510>
- [21] Tawfeek, M.M.M., Ahmed, H.M.A.H., Bor'i, A. and Rady, A.M.N.A. (2023) Repeated Sessions of PACK-CXL WA for the Treatment of Resistant Bacterial Keratitis: A Retrospective Study. *BMC Ophthalmology*, **23**, Article No. 333. <https://doi.org/10.1186/s12886-023-03080-3>
- [22] Bor'i, A. and El-Haig, W.M. (2022) Combined Photoactivated Chromophore for Infectious Keratitis-Corneal Collagen Cross-Linking (PACK-CXL) and Therapeutic Penetrating Keratoplasty for Resistant Bacterial Keratitis. *Clinical Ophthalmology*, **16**, 273-279. <https://doi.org/10.2147/opth.s348835>
- [23] Gulias-Cañizo, R., Benatti, A., De Wit-Carter, G., *et al.* (2020) Photoactivated Chromophore for Keratitis-Corneal Collagen Cross-Linking (PACK-CXL) Improves Outcomes of Treatment-Resistant Infectious Keratitis. *Clinical Ophthalmology*, **14**, 4451-4457. <https://doi.org/10.2147/opth.s284306>
- [24] Achiron, A., Elhaddad, O., Regev, T., Krakauer, Y., Tsumi, E., Hafezi, F., *et al.* (2021) PACK Cross-Linking as Adjuvant

- Therapy Improves Clinical Outcomes in Culture-Confirmed Bacterial Keratitis. *Cornea*, **41**, 1069-1073. <https://doi.org/10.1097/ico.0000000000002905>
- [25] Awad, R., Hafezi, F., Ghaith, A.A., Baddour, M.M., Awad, K., Abdalla, M., *et al.* (2022) Comparison between Three Different High Fluence UVA Levels in Corneal Collagen Cross-Linking for Treatment of Experimentally Induced Fungal Keratitis in Rabbits. *European Journal of Ophthalmology*, **32**, 1907-1914. <https://doi.org/10.1177/11206721221092224>
  - [26] Hafezi, F., Munzinger, A., Goldblum, D., Hillen, M. and Tandogan, T. (2022) Repeated High-Fluence Accelerated Slitlamp-Based Photoactivated Chromophore for Keratitis Corneal Cross-Linking for Treatment-Resistant Fungal Keratitis. *Cornea*, **41**, 1058-1061. <https://doi.org/10.1097/ico.0000000000002973>
  - [27] Zhao, Z., Chen, X., Shao, Y. and Shao, T. (2022) Comparison of Corneal Collagen Cross-Linking and Voriconazole Treatments in Experimental Fungal Keratitis for Aspergillus Fumigatus. *Frontiers in Medicine*, **9**, Article 869429. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.869429>
  - [28] Jeyalatha Mani, V., Parthasarathy, D., Padmanabhan, P., Narayanan, N., Lakshmipathy, M., Pachayappan, S.K., *et al.* (2021) Therapeutic Effect of Corneal Crosslinking on Fungal Keratitis: Efficacy of Corneal Collagen Crosslinking as an Adjuvant Therapy for Fungal Keratitis in a Tertiary Eye Hospital in South India. *Ocular Immunology and Inflammation*, **29**, 1648-1655. <https://doi.org/10.1080/09273948.2020.1770296>
  - [29] Liu, S., Fang, S. and Zhang, L. (2023) Photoactivated Chromophore-Corneal Cross-Linking Accelerates Corneal Healing in Fungal Keratitis: An Updated Meta-Analysis. *Systematic Reviews*, **12**, Article No. 208. <https://doi.org/10.1186/s13643-023-02380-5>
  - [30] Kowalska, M.E., Pot, S.A. and Hartnack, S. (2024) Photoactivated Chromophore for Keratitis-Corneal Cross-Linking (PACK-CXL)—A Scoping Review Based on Preclinical Studies. *Translational Vision Science & Technology*, **13**, Article 14. <https://doi.org/10.1167/tvst.13.7.14>
  - [31] Farhadi, F., Salehi-Pourmehr, H., Arasteh, A., Taheri, N., Pashazadeh, F. and Mostafaie, A. (2025) Corneal Cross-Linking for Infectious Keratitis of Various Causes: An Umbrella Review. *BMC Ophthalmology*, **25**, Article No. 238. <https://doi.org/10.1186/s12886-025-04038-3>
  - [32] 张亚丽, 刘丽梅, 刘玉强, 等. 离子导入角膜胶原交联法治疗兔棘阿米巴性角膜[J]. 中华眼视光学与视觉科学杂志, 2017, 19(9): 533-539.
  - [33] Hafezi, F., Kling, S., Hafezi, N.L., Aydemir, M.E., Lu, N., Hillen, M., *et al.* (2025) Corneal Cross-Linking. *Progress in Retinal and Eye Research*, **104**, Article 101322. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2024.101322>