

稳步推进深板层角膜移植手术在我国的开展

袁进 李赛群

510060 广州,中山大学中山眼科中心 眼科学国家重点实验室

通信作者:袁进,Email:yuanjincornea@126.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.02.002

【摘要】 角膜移植是帮助角膜盲患者复明的有效治疗手段,其中深板层角膜移植(DALK)虽然具有良好的手术干预效果等诸多优点,但因其手术的难度系数较大和学习曲线较长,制约了其在临床上的广泛应用。稳步推进 DALK 手术的开展符合我国的特色,具有重要临床意义。因此本文从审视推广 DALK 的意义、正确选择手术适应证、制定循序渐进的学习曲线和加强临床研究等方面进行评价和分析,并展望了 DALK 的未来发展趋势。

【关键词】 角膜病/手术疗法;深板层角膜移植;方案评价

基金项目: 国家自然科学基金项目(81670826)

Steady spreading the performance of deep anterior lamellar keratoplasty in China Yuan Jin, Li Saiqun

State Key Laboratory of Ophthalmology, Zhongshan Ophthalmic Centre, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060, China

Corresponding author: Yuan Jin, Email: yuanjincornea@126.com

【Abstract】 Keratoplasty is the main method for visual restoration once disease has affected corneal clarity. Because of its favorable surgical outcomes, deep anterior lamellar keratoplasty (DALK) has obtained popularity in ophthalmologist. It is of great importance to steadily spread the performance of DALK in China, which is otherwise prevented due to its high skill requirement and long learning curve. Therefore, this assessment reviewed the significance of spreading DALK in China, and discussed the indications, the learning curve and clinical research of DALK.

【Key words】 Corneal disease/surgery therapy; Deep anterior lamellar keratoplasty; Program evaluation

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81670826)

感染、外伤、免疫和手术源性等各种致病因素导致的角膜盲是我国第二位致盲眼病^[1],通过角膜移植重建角膜的结构和功能,恢复其透明性是角膜病患者复明的重要治疗策略。20 世纪的中后期之前,穿透角膜移植术(penetrating keratoplasty, PK)在角膜移植中一直占据主导地位,但近年来随着技术的发展和手术设计理念的更新,以板层角膜移植术(lamellar keratoplasty, LK)和角膜内皮移植术(endothelial keratoplasty, EK)为代表的成分角膜移植术逐渐取代 PK,成为角膜移植发展的新方向,其中保留角膜内皮及后弹力层、更换基质层的深板层角膜移植术(deep anterior lamellar keratoplasty, DALK)因其手术干预效果好而引起了越来越多眼科医生的关注。

1 我国推广 DALK 的重要意义

LK 术式的应用(Hippel, 1888)早于 PK(Zirm, 1905),但是由于 PK 具有更好的术后光学效果而后来者居上,直至 20 世纪中后期在角膜移植领域仍然占据主导地位^[2]。如何改良并发展 LK 成为众多手术医生

持续关注方向。1959 年, Hallermann 提出了 DALK 的概念,即保留角膜内皮及后弹力层,将整个角膜基质完全去除,以获得更好的术后光学效果,但由于其对术者的手术技巧要求高,故在相当长的时期内未能在临床上推广^[3]。近年来,随着“手法湿剥技术”和“大气泡技术”等植床制备技术的创新,使得 DALK 的手术难度显著降低,成为治疗基质层局限性角膜病变的首选术式^[2,4]。目前根据植床的分离深度将 LK 分为浅中层、深板层(植床深度达到全角膜 95%)及暴露后弹力层的深层角膜移植手术,后两者均属于广义上的 DALK^[5]。

与传统的 PK 相比较,现代 DALK 具有明显的优势,大力推行 DALK 手术对于亟待手术复明的角膜病患者具有重要意义。其一,感染、外伤等因素造成的角膜病变在我国占有极大的数量,部分患者在病变尚未累及角膜全层时均为 DALK 的手术适应证。由于 DALK 中植片与植床间的交界面光滑、平整且接近生理解剖对合,其光学矫正效果,包括术后最佳矫正视力、角膜源性散光等均接近,甚至达到 PK 效果,使原

来的许多治疗性 LK 同样兼具光学治疗效果,提高我国角膜移植手术质量。其二,我国绝大多数眼科手术均在局部麻醉下实施,因此要求患者配合良好。DALK 与“大开窗式”的 PK 不同,前者无需眼内操作,属于闭合性手术,因此术中以及术后并发症明显降低,极大地降低了角膜移植手术风险。其三,角膜移植术后植片排斥反应的发生是影响角膜移植手术远期疗效的危险因素,DALK 保留自体角膜的后弹力层和内皮细胞,避免了术后内皮型植片排斥反应和慢性角膜内皮功能失代偿的发生,此外术后糖皮质激素药物的使用疗程缩短,不仅提高了植片的远期透明率,也大大降低了应用糖皮质激素药物后并发症的发生率^[2,6-7]。

更为重要的一点是,DALK 的推广符合我国角膜供体来源供不应求,尤其是高质量角膜供体材料奇缺的国情。由于传统观念的束缚以及我国眼库建设的滞后,我国各级眼库均面临着角膜移植材料来源紧缺的难题,此外受取材时间、供体年龄等诸多因素的影响,角膜供体质量参差不齐,国内一些眼库只能提供湿房保存的全眼球,无法提供中期保存液保存的角膜,这一现实状况导致相当一部分角膜供体在运输过程中内皮细胞大量丢失,无法满足 PK 的植片质量要求^[8]。与之相反,植片光学矫正效果可与 PK 媲美的 DALK 对供体的要求不高,可以采用未达到 PK 要求的角膜植片、甘油冷冻保存植片、脱细胞生物角膜等作为供体来源^[9-10]。此外,做完角膜 EK 的植片也可再次用于 DALK,2 种术式的联合可以实现 1 个角膜材料用于 2 个患眼的复明手术,提高角膜供体的利用效率。

因此,在我国大力推广 DALK 手术不仅可以降低手术风险,提高手术远期疗效的目的,也可以充分利用角膜供体材料,结合脱细胞生物角膜等新型角膜供体的使用,缓解我国角膜供体不足的现状,使我国角膜病患者得到及时、有效的治疗。

2 正确选择 DALK 的手术适应证

根据 DALK 手术的设计,凡未累及角膜后弹力层和角膜内皮细胞的病变均可接受 DALK,例如圆锥角膜、非内皮异常的角膜营养不良、角膜瘢痕、尚未穿孔的感染性角膜溃疡等。因此手术前准确判断角膜病变深度对手术方式的选择至关重要,术者可采用裂隙灯显微镜直接观察或联合眼前段光相断层成像和角膜激光扫描共焦显微镜对角膜病变的深度进行评估。目前对于感染性角膜溃疡手术时机的选择仍然存在争议,但越来越多的学者提倡对药物治疗反应欠佳的感染性角膜溃疡,如细菌性、真菌性、病毒性和棘阿米巴

性角膜溃疡,早期实施角膜移植手术,以切除感染病灶,终止溃疡进展,从而避免感染病灶的扩大以及角膜溃疡穿孔的发生,同时亦可避免长期慢性炎症导致的新生血管化植床。有研究表明,如合理地选择 DALK 或者 PK,则二者在术后感染复发率和视力恢复方面疗效相当^[11]。但是,炎症活动期行角膜移植术属于高危角膜移植,排斥反应的发生风险会增加。基于此,在彻底切除感染病灶的前提下行 DALK 比 PK 具有优势。但是在角膜病灶后出现角膜内皮斑,或者前房存在积脓时提示感染病灶已累及角膜全层,仍需采用 PK 控制病情。

为了解决角膜供体来源紧缺的现状,利用生物工程构建的脱细胞角膜基质为 DALK 提供了全新的选择。2015 年和 2016 年,我国自主研发的生物工程脱细胞角膜基质“艾欣瞳”和“优得清”分别通过国家食品药品监督管理总局的批准而应用于临床,脱细胞角膜基质是将猪的角膜在体外经过脱细胞处理后,再经过交联以及严格的灭菌获得的结构和外观与人角膜相似的无细胞胶原支架^[12],通过 DALK 手术移植到眼表后可以控制病情,恢复角膜透明性和一定的视功能^[13]。以脱细胞角膜基质为供体的 DALK 手术适应证的选择具有其特殊性:(1)目前临床上应用的 2 种脱细胞角膜基质的大小为 10 mm,为彻底切除感染病灶,使植片与植床大小匹配,角膜溃疡不应大于 8 mm。(2)脱细胞角膜基质不带有活性的角膜缘组织,因此涉及角膜缘的 LK 时需慎重,避免术后植片上皮持续不愈合,导致植片溶解。(3)目前获批的脱细胞角膜基质临床适应证为感染性角膜溃疡,因为脱细胞生物角膜移植术后其透明性与人角膜供体存在一定的差距,因此以复明为目的的光学性角膜移植术中慎用,如圆锥角膜、角膜白斑、角膜营养不良等病变的手术。其次,以脱细胞角膜基质为供体的 DALK 属于异种角膜移植术,因此适应证的选择尚需考虑患者的心理、宗教和文化因素。

DALK 手术适应证的合理选择应根据角膜病变程度、范围、植片来源及特点等进行综合考量和评估,为手术的成功奠定基础。

3 循序渐进地推进 DALK

当前制约我国 DALK 在临床上广泛开展的瓶颈问题是手术难度和术者的学习曲线,DALK 术中良好暴露植床是关键环节。目前临床上常采用的植床的剖削技术是手法湿剖技术和大气泡辅助技术,导致植床暴露失败的常见原因为后弹力层暴露失败或后弹力层破裂。其实,广义的 DALK 包括保留少量基质纤维的

DALK 和暴露后弹力层的全厚板层角膜移植术,虽然后弹力层完全暴露的 DALK 理论上能够提供更为光滑、平整的受体-供体界面,但也有研究显示,2 种 DALK 术式的术后远期矫正视力并无明显差异^[14-15]。因此,在学习 DALK 的早期可以根据术者的手术熟练程度进行操作,在未形成理想的大气泡分离的情况时不用追求完美的后弹力层暴露,以降低后弹力层破裂的风险,提高施行 DALK 的成功率。

近年来手术器械和设备不断发展和改进,诸如自动板层角膜刀和飞秒激光在角膜移植术中已广泛应用,实现了对角膜各层的个性化切削,一定程度上降低了 DALK 手术的难度,缩短了学习曲线,有助于 DALK 在临床上的推广^[16-17]。

目前,我国能熟练开展 DALK 的医生数量有限,因此借助于学术团体的推广和大型眼科专业机构的技术优势在全国建立行之有效的手术培训体制亦十分重要。通过全国性培训中心到区域培训中心的建立,能够让更多的眼科医生能了解并熟练掌握手术技巧,使其在我国角膜病诊治领域中发挥越来越重要的作用。

4 加强我国 DALK 的临床研究

目前 DALK 已发展成为较成熟的手术体系,但是关于该术式的临床研究仍是热点。Dua 等^[18]通过对角膜的超显微结构进行观察,首次提出了第 6 层角膜解剖结构——角膜后弹力层前膜,称为 Dua 膜。基于此发现,有学者将 DALK 分为 3 种:残留少许后基质的 DALK、暴露后弹力层前膜的 DALK 和暴露后弹力层前条带层的 DALK。然而也有学者认为,所谓的 Dua 膜实际上是由少许的后基质和部分后弹力层前条带层组成,而非独立的角膜解剖结构^[19]。DALK 植床制作过程中通过角膜基质注气形成大气泡以将基质与后弹力层进行分离是完整暴露后弹力层的关键技术,研究发现不同类型的气泡分离形态:1 型气泡最为常见,有典型的白色边缘,气泡分离并未到达后弹力层,仍残留有少量的角膜后基质层($<10\ \mu\text{m}$)。2 型大气泡较为少见,气泡的边缘较透明,气泡的分离界面达后弹力层,1 型气泡暴露后弹力层的安全性较高^[20]。不同类型的气泡其形成的原因以及如何提高后弹力层暴露的效率和安全性值得探讨。

DALK 手术作为一类新的术式,在评价其术后治疗效果的同时,其愈合规律也需要关注。本研究组追踪分析了 DALK 患者术后 1 年的植片状态,发现角膜神经的修复未达正常,角膜的敏感性低于正常水平^[21]。目前 DALK 手术核心概念的提出及关键的手

术技术均来自于国外研究同行,而我国有大量适合 DALK 手术的患者,手术技巧逐渐熟练且接受手术的患者数量亦日渐增加,特别是具有自主知识产权的脱细胞生物角膜基质已用于临床,应该以此为契机,加强我国的多中心联合研究,对 DALK 的手术设计优化、植片愈合转归、角膜神经的再生修复,以及移植后角膜免疫状态的变化、术后抗排斥治疗方案等诸多治疗环节开展深入研究,推动 DALK 在临床角膜病治疗中的应用。

参考文献

- [1] 第二次全国残疾人抽样调查领导小组,中华人民共和国国家统计局. 2006 年第二次全国残疾人抽样调查主要数据公报[J]. 中国康复理论与实践,2006,12(12):1013.
- [2] Reinhart WJ, Musch DC, Jacobs DS, et al. Deep anterior lamellar keratoplasty as an alternative to penetrating keratoplasty: a report by the American Academy of Ophthalmology [J]. *Ophthalmology*, 2011, 118(1):209-218. DOI:10.1016/j.ophtha.2010.11.002.
- [3] Al-Kharashi SA, Al-Obailan MM, Almohaimeed M, et al. Deep anterior lamellar keratoplasty [J]. *Saudi J Ophthalmol*, 2009, 23(3-4):203-209. DOI:10.1016/j.sjopt.2009.10.004.
- [4] Anwar M, Teichmann KD. Big-bubble technique to bare Descemet's membrane in anterior lamellar keratoplasty [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2002, 28(3):398-403.
- [5] 李凤鸣,谢立信. 中华眼科学[M]. 眼科全书. 3 版. 北京:人民卫生出版社,2014:1388-1389.
- [6] MacIntyre R, Chow SP, Chan E, et al. Long-term outcomes of deep anterior lamellar keratoplasty versus penetrating keratoplasty in Australian keratoconus patients [J]. *Cornea*, 2014, 33(1):6-9. DOI:10.1097/ICO.0b013e3182a9fbfd.
- [7] 施节亮,冯一帆,郁继国,等. 深板层角膜移植术与穿透角膜移植术治疗圆锥角膜临床疗效的 Meta 分析 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2012, 30(10):926-931. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2012.10.017.
Shi JL, Feng YF, Yu JG, et al. Meta analysis of deep lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty for keratoconus [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2012, 30(10):926-931. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2012.10.017.
- [8] 潘志强,梁庆丰. 重视角膜移植手术的供体材料问题 [J]. *中华眼科杂志*, 2016, 52(9):641-643. DOI:10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2016.09.001.
Pan ZQ, Liang QF. Pay attention to the donor material supply for corneal transplantation [J]. 2016, 52(9):641-643. DOI:10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2016.09.001.
- [9] Li J, Yu L, Deng Z, et al. Deep anterior lamellar keratoplasty using acellular corneal tissue for prevention of allograft rejection in high-risk corneas [J]. *Am J Ophthalmol*, 2011, 152(5):762-770. e3. DOI:10.1016/j.ajo.2011.05.002.
- [10] Chen W, Lin Y, Zhang X, et al. Comparison of fresh corneal tissue versus glycerin-cryopreserved corneal tissue in deep anterior lamellar keratoplasty [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(2):775-781. DOI:10.1167/iovs.09-3422.
- [11] Anshu A, Parthasarathy A, Mehta JS, et al. Outcomes of therapeutic deep lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty for advanced infectious keratitis: a comparative study [J]. *Ophthalmology*, 2009, 116(4):615-623. DOI:10.1016/j.ophtha.2008.12.043.
- [12] Lynch AP, Ahearne M. Strategies for developing decellularized corneal scaffolds [J]. *Exp Eye Res*, 2013, 108:42-47. DOI:10.1016/j.exer.2012.12.012.
- [13] Zhang MC, Liu X, Jin Y, et al. Lamellar keratoplasty treatment of fungal corneal ulcers with acellular porcine corneal stroma [J]. *Am J Transplant*, 2015, 15(4):1068-1075. DOI:10.1111/ajt.13096.
- [14] Sarnicola V, Toro P, Gentile D, et al. Descemet DALK and predescemet DALK: outcomes in 236 cases of keratoconus [J]. *Cornea*, 2010, 29(1):53-59. DOI:10.1097/ICO.0b013e3181a31aea.
- [15] Anwar M, Teichmann KD. Deep lamellar keratoplasty: surgical techniques for anterior lamellar keratoplasty with and without baring of Descemet's membrane [J]. *Cornea*, 2002, 21(4):374-383.
- [16] Price FW, Price MO, Grandin JC, et al. Deep anterior lamellar keratoplasty with femtosecond-laser zigzag incisions [J]. *J Cataract*

- Refract Surg, 2009, 35 (5) : 804 - 808. DOI: 10. 1016/j. jcrs. 2009. 01. 011.
- [17] 董子献, 周行涛. 飞秒激光在治疗性角膜手术及晶状体手术中的应用[J]. 中华实验眼科杂志, 2011, 29(10) : 946-949. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2011. 10. 019.
- Dong ZX, Zhou XT. Application of femtosecond laser in lenticular and therapeutic corneal surgery [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2011, 29(10) : 946 - 949. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2011. 10. 019.
- [18] Dua HS, Faraj LA, Said DG, et al. Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer) [J]. Ophthalmology, 2013, 120(9) : 1778-1785. DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2013. 01. 018.
- [19] McKee HD, Irion LC, Carley FM, et al. Re: Dua et al. Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet layer (Dua's layer) (Ophthalmology 2013;120:1778-85) [J/OL]. Ophthalmology, 2014, 121(5) : e24 - 25 [2017-06-09]. [http://www. aaojournal. org/article/S0161-6420\(13\)01227-X/fulltext](http://www. aaojournal. org/article/S0161-6420(13)01227-X/fulltext). DOI: 10. 1016/j. ophtha. 2013. 12. 021.
- [20] McKee HD, Irion LC, Carley FM, et al. Residual corneal stroma in big-bubble deep anterior lamellar keratoplasty: a histological study in eye-bank corneas [J]. Br J Ophthalmol, 2011, 95(10) : 1463-1465. DOI: 10. 1136/bjophthalmol-2011-300360.
- [21] Lin X, Xu B, Sun Y, et al. Comparison of deep anterior lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty with respect to postoperative corneal sensitivity and tear film function [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2014, 252(11) : 1779-1787. DOI: 10. 1007/s00417-014-2748-6.

(收稿日期: 2017-11-23)

(本文编辑: 尹卫靖 刘艳)

· 临床经验 ·

3D 打印机在眼眶骨折患者个体化预成型钛网中的应用

张鹤 王丽杰

110000 沈阳市第四人民医院眼科

通信作者: 张鹤, Email: dahe7099@163. com

DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-0160. 2018. 02. 003

眼眶骨折时常伴有眶内容物疝入筛窦或上颌窦及软组织嵌顿骨折处, 出现眼球运动障碍、复视、眼球凹陷等症状。如果经过不恰当的手术干预, 上述临床症状可能持续存在, 甚至加重, 手术关键在于既要不要损伤肌肉软组织, 又要尽量恢复眼眶的原有结构, 也就是解剖修复。眼眶骨折解剖修复必须具备 2 个条件: (1) 在无继发创伤的前提下彻底暴露骨折的各个边缘, 并完整还纳疝入窦腔的眶内容物组织入眼眶; (2) 采用理想的修复材料对眶壁骨折区域进行真实还原, 但颇具挑战性^[1]。眼眶是一个不规则的类圆锥形眼眶, 而且骨折形态各异, 无论采取何种手术入路, 手术术野均很狭窄, 因此在修剪植入材料时无法形成一个与骨折形态吻合的修复体; 而且在植入过程中也相当费力、费时, 这种过程还会增加术后眶内外水肿及其他并发症的产生; 同时, 该过程也因手术者的经验不同存在显著差异。因此植入个体化预成型钛网对眶壁重建尤为重要。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 11 月至 2017 年 2 月在沈阳市第四人民医院眼科就诊的眶下壁、内壁、内下壁联合骨折患者共 16 例 16 眼, 其中男 10 例, 女 6 例; 年龄 18~56 岁, 平均 34 岁; 右眼 6 例, 左眼 10 例; 手术时间为伤后 10~28 d, 平均 16 d; 下壁骨折 9 例, 内壁骨折 3 例, 内下壁骨折 4 例; 无眼球内陷者 7 例, 眼球内陷 2 mm 者 6 例, 眼球内陷 3 mm 者 3 例; 无复视者 2 例, 复视者 14 例。术前所有患者均了解手术目的, 并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 原始数据采集、软件转化生成 3D 虚拟模型 行眼眶三维 CT 常规检查, 通过影像科的数据库将患者 CT 扫描的原始 DICOM 数据导入 Mimics 软件, 通过阈值调整、选取需要的眼眶进行区域增长, 最后通过软件生成 3D 虚拟模型及相应的 STL 文件(图 1)。

1.2.2 Makebot 3D 打印机生成等比例三维眼眶模型 将 STL 文

件导入适合 Makebot 3D 打印机的 ReplicatorG 软件生成 S3g 可读文件, 通过 3D 打印机打印出等比例三维眶壁骨折模型(图 2)^[2]。

1.2.3 个体化预成型钛网的制作 术中根据消毒过的眼眶模型骨折形态、面积大小和缺损形状选择大号或小号的预成型钛网(瑞士辛迪思公司), 并围绕模型的骨折形态进行弯制剪裁, 原则是钛网与骨折的各个断端吻合对接, 而不是覆盖, 备用(图 3)。

1.2.4 眼眶骨折修复的手术过程 单纯眶下壁骨折采用经下睑结膜入路修复眶下壁^[3], 单纯内壁及内下壁骨折采用经下睑结膜入路加经泪阜结膜下入路, 均加外眦切开术和外眦松解术以充分暴露手术野。所有患者手术均由同一医生主持完成。以内下壁联合骨折作为参照, 经结膜入路分离到眶下缘骨膜后, 在眶下缘外侧 2 mm 处使用针形电刀头切开骨膜。使用骨膜剥离子自眶下缘处向眶内分离骨膜, 术中暴露眶下壁骨折区。向内侧分离骨膜于鼻泪管处寻找下斜肌起始点, 将下斜肌行套环法缝合后断键牵拉至外侧固定。泪阜处剪开, 垂直分离至眶内, 于泪后脊处横向切开骨膜, 分离至眶内壁骨折处。沟通内下壁, 将内下壁间组织及骨膜剪开, 暴露出骨折缘, 将嵌顿于筛窦及上颌窦的眶内软组织进行充分松解并还纳回眶内。充分暴露骨折区域, 可以看到内下壁骨折的各个断端后, 植入准备好的个体化预成型钛网。并且保证个体化预成型钛网与骨折断端接合处无眶内软组织嵌顿后, 同时使用钛钉将个体化预成型钛网固定于眶下缘。采用肌肉牵拉试验观察眼球运动进一步排除医源性嵌顿。将下斜肌缝合至剪断的肌肉起始点处。可吸收缝线缝合结膜切口及外眦角, 术眼涂适量抗生素眼膏, 加压包扎。

1.2.5 术后随访 术后 1 d 检查视力、瞳孔大小和眼球运动, 并复查眼眶三维 CT 观察植入的个体化预成型钛网位置及修复情况。术后第 5 天出院, 术后 1 周、2 周、1 个月、2 个月、3 个月、6 个月复查眼位、复视情况和眼球内陷程度。