

· 临床研究 ·

准分子激光原位角膜磨镶术联合快速角膜交联术矫正薄角膜近视合并散光的早期疗效

郑燕 周跃华 张晶 刘倩 柳静 胡雅斌

100730 北京,首都医科大学附属北京同仁医院 北京同仁眼科中心 北京市眼科学与视觉科学重点实验室

通信作者:周跃华,Email:yh0220@yahoo.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.05.015

【摘要】 背景 准分子激光原位角膜磨镶术(LASIK)术后发生的医源性角膜扩张严重威胁患者的术后视力和角膜生物力学强度,LASIK 联合角膜交联术(LASIK-CXL)有望提高手术的安全性,降低术后角膜扩张的风险,但其手术效果及安全性有待验证。目的 探讨 LASIK-CXL 矫正薄角膜近视合并散光眼的临床应用价值及其安全性。方法 采用前瞻性队列研究设计,纳入 2014 年 1 月至 2015 年 1 月在北京同仁医院眼科拟接受 LASIK 的薄角膜近视合并散光患者 64 例 128 眼,患者分为 LASIK 组(37 例 74 眼)和 LASIK-CXL 组(27 例 54 眼),2 个组基线特征匹配。所有术眼均采用飞秒激光制瓣,并用准分子激光进行角膜消融,LASIK-CXL 组患者在 LASIK 术后立即用质量分数 0.1% 核黄素滴至角膜基质床持续 90 s,平衡盐溶液(BSS)行瓣下冲洗后用紫外线交联加固仪照射进行角膜交联。2 个组患者分别于术后 1 周及 1、3、6 个月进行随访,对 2 个组术眼视力、屈光度、角膜地形图参数、眼前节 OCT(AS-OCT)检查结果及角膜生物力学参数进行比较。结果 LASIK 组和 LASIK-CXL 组术前等效球镜度(SE)分别为 (-6.49 ± 2.41) D 和 (-6.97 ± 2.41) D,术后 6 个月时分别降低至 (-0.68 ± 0.88) D 和 (-0.75 ± 0.94) D;2 个组术前裸眼视力(UDVA)(LogMAR)分别为 1.18 ± 0.28 和 1.05 ± 0.38 ,术后 6 个月时分别提高至 -0.06 ± 0.09 和 -0.03 ± 0.18 ;术前 AveK 值分别为 (44.37 ± 1.46) D 和 (44.47 ± 1.50) D,术后 6 个月时分别减少至 (39.30 ± 2.06) D 和 (38.66 ± 1.80) D;术前表面规则指数(SRI)分别为 0.25 ± 0.21 和 0.24 ± 0.22 ,术后 6 个月时分别增加为 0.29 ± 0.24 和 0.28 ± 0.24 ,术前表面不对称指数(SAI)分别为 0.36 ± 0.16 和 0.39 ± 0.15 ,术后 6 个月时分别增至 0.57 ± 0.31 和 0.75 ± 0.37 ,且 LASIK-CXL 组术后 SAI 值明显大于 LASIK 组,差异有统计学意义($F=10.22, P=0.002$)。LASIK 组和 LASIK-CXL 组术前角膜阻力因子(CRF)值分别为 (8.44 ± 1.44) mmHg($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$)和 (8.63 ± 1.35) mmHg,术后 6 个月分别下降至 (5.74 ± 1.31) mmHg 和 (6.25 ± 1.24) mmHg,且 LASIK-CXL 组 CRF 值明显高于 LASIK 组,差异有统计学意义($F=8.650, P=0.004$);LASIK 组和 LASIK-CXL 组术前角膜滞后量(CH)分别为 (8.78 ± 1.51) mmHg 和 (8.69 ± 1.62) mmHg,术后 6 个月分别降至 (7.23 ± 1.08) mmHg 和 (6.50 ± 1.32) mmHg,LASIK-CXL 组术后 CH 值明显低于 LASIK 组,差异有统计学意义($F=5.860, P=0.017$)。AS-OCT 检查显示术后 1 个月 LASIK-CXL 组角膜基质出现高密度反光带者 45 眼,占 81.82%,而 LASIK 组术眼未出现角膜基质高密度反光带。**结论** LASIK-CXL 矫正薄角膜近视合并散光眼是有效的和安全的,其改善术眼术后视力的效果与 LASIK 接近,但在增加角膜硬度方面明显优于 LASIK 手术。

【关键词】 激光原位角膜磨镶术/方法;准分子激光/治疗用途;联合物理疗法;胶原/代谢;交联制剂/治疗用途;生物力学现象;前瞻性研究;角膜交联术

基金项目:北京市科技计划项目(Z131100004013020)

Early clinical outcomes of laser in situ keratomileusis concurrent with accelerated corneal collagen crosslinking for myopia and astigmatism with thin cornea Zheng Yan, Zhou Yuehua, Zhang Jing, Liu Qian, Liu Jing, Hu Yabin

Beijing Tongren Eye Center, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University; Beijing Ophthalmology & Visual Sciences Key Lab, Beijing 100730, China

Corresponding author: Zhou Yuehua, Email: yh0220@yahoo.com

[Abstract] **Background** Keratectasia after laser in situ keratomileusis (LASIK) is a rare but severe complication, which threatens the visual acuity and corneal strength. Corneal collagen crosslinking (CXL) is a new therapy that increases the security and decreases the risk of complication. However, the effectiveness and safety of

LASIK-CXL is still need to be concerned. **Objective** This study was to evaluate the safety of LASIK-CXL for myopia and astigmatism with thin cornea. **Methods** A prospective cohort study was designed. A total of 128 eyes of 64 patients with thin corneal and myopic astigmatism enrolled in Beijing Tongren Eye Center from January 2014 to January 2015. The patients were assigned to LASIK group (74 eyes of 37 patients) and LASIK-CXL group (54 eyes of 27 patients). Refractive surgery was performed by Visumax femtosecond laser and VISX S4 excimer laser. Eyes of LASIK-CXL group applied accelerated CXL immediately after LASIK. The follow-up was 6 months. Manifest refraction, uncorrected (UDVA) and corrected distance visual acuity (CDVA), average keratometry values (AveK), anterior segment OCT (AS-OCT), corneal hysteresis (CH) and corneal resistance factor (CRF) were examined before and after operation. This research passed through Ethics Committee of Beijing Tongren Hospital. **Results** The spherical equivalent (SE) of the LASIK group and LASIK-CXL group were (-6.49 ± 2.41) D and (-6.97 ± 2.41) D before operation and decreased to (-0.68 ± 0.88) D and (-0.75 ± 0.94) D 6 months after operation. The UDVA (LogMAR) was 1.18 ± 0.28 and 1.05 ± 0.38 before operation and elevated to -0.06 ± 0.09 and -0.03 ± 0.186 months after operation in the LASIK group and LASIK-CXL group. The preoperative AveK values were (44.37 ± 1.46) D and (44.47 ± 1.50) D in the LASIK group and LASIK-CXL group and reduced to postoperative (39.30 ± 2.06) D and (38.66 ± 1.80) D. The preoperative SRI of LASIK group and LASIK-CXL group were 0.25 ± 0.21 and 0.24 ± 0.22 , which increased to 0.29 ± 0.24 and 0.28 ± 0.24 . The SAI values were 0.36 ± 0.16 and 0.39 ± 0.15 before operation, which increased to 0.57 ± 0.31 and 0.75 ± 0.376 months after operation, and the SAI value of the LASIK-CXL group was significantly higher than that of LASIK ($F = 10.220, P = 0.002$). CRF values of LASIK and LASIK-CXL were (8.44 ± 1.44) mmHg and (8.63 ± 1.35) mmHg in preoperation, which decreased to (5.74 ± 1.31) mmHg and (6.25 ± 1.24) mmHg in postoperation. The result of LASIK-CXL was higher than that of LASIK ($F = 8.650, P = 0.040$). CH values were 8.78 ± 1.51 and 8.69 ± 1.62 in preoperation, which decreased to (7.23 ± 1.08) mmHg and (6.50 ± 1.32) mmHg. The value of LASIK-CXL was lower than that of LASIK ($F = 5.860, P = 0.017$). The mean depth of demarcation line was (228.45 ± 28.24) μm (range 165 to 310 μm) on OCT, which was presented in 45 eyes (81.82%) at 1 month in postoperation. **Conclusions** Accelerated CXL with FS-LASIK is effective and safe in improving visual acuity in myopic astigmatism patients with thin cornea, which also can increase the rigidity of the cornea.

[Key words] Keratomileusis, laser in situ/methods; Lasers, excimer/therapeutic use; Combined modality therapy Collagen/metabolism; Cross-linking reagents/therapeutic use; Biomechanical phenomena; Prospective studies; Corneal collagen cross-linking

Fund program: Beijing Science and Technology Project (Z131100004013020)

圆锥角膜是一种双侧性、进行性角膜病变,主要表现为角膜胶原结构改变、硬度下降、角膜变薄、进行性突出以及视力损害。目前,临幊上对于圆锥角膜的治疗手段主要配戴硬性角膜接触镜或植入角膜基质环,严重者行角膜移植术。角膜交联术 (corneal collagen crosslinking, CXL) 是近年来治疗圆锥角膜的新疗法,主要通过 A 段紫外线和感光剂核黄素诱导角膜基质内胶原纤维相互交联,从而提高角膜的硬度,增强角膜基质的生物化学和力学稳定性,阻止圆锥角膜的进一步扩张。部分屈光不正患者准分子激光原位角膜磨镶术 (laser in situ keratomileusis, LASIK) 术后由于角膜变薄、剩余角膜组织抵抗力下降而发生医源性角膜扩张 (post-LASIK keratectasia, PLK),其病程及表现与圆锥角膜相似。LASIK 术后圆锥角膜的发生率为 0.04% ~ 0.60%,但目前尚无准确的流行病学调查数据^[1-3]。一般认为 LASIK 中制作角膜瓣及角膜基质变薄等组织结构的变化是引起术后角膜扩张的主要原因,而高度近视、薄角膜及薄的基质床厚度等可能是术后发生

圆锥角膜的高风险因素^[4-5]。飞秒激光制瓣的准分子激光原位角膜磨镶术 (femtosecond laser in situ keratomileusis, FS-LASIK) 比传统微型角膜刀制作的角膜瓣更薄,提高了角膜瓣制作的安全性、有效性、准确性和生物力学稳定性,正在逐步取代微型角膜刀^[6-7]。FS-LASIK 可以保留更厚的角膜基质床,扩大了屈光手术矫正的范围,为近视度高且角膜薄的患者提供了手术矫正的机会,它联合 CXL(LASIK-CXL) 可降低术后发生角膜扩张的风险,但目前 LASIK-CXL 的效果和安全性仍值得关注。本研究中对 LASIK 和 LASIK-CXL 矫正角膜薄的近视合并散光的疗效和安全性进行比较。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用前瞻性队列研究设计。按照随机数字表法随机纳入 2014 年 1 月至 2015 年 1 月在北京同仁医院屈光中心拟接受 LASIK 手术的薄角膜近视合并散光患者。纳入标准:单纯近视或复性近视合并散光,最佳矫

正视力 ≥ 1.0 ;中央角膜厚度大于450 μm,术后角膜基质厚度大于280 μm;患者至少停戴2周以上软性接触镜、停戴8周以上硬性接触镜或停戴3~6个月角膜塑形镜者。排除标准:有全身系统性疾病;有除近视合并散光以外的其他眼部病变;有眼部手术史或外伤史者。

本研究共纳入患者64例128眼,LASIK组37例74眼,其中男7例14眼,女30例60眼;患者年龄18~43岁,平均(25.42 ± 6.72)岁;术前等效球镜度(spherical equivalent, SE)为-2.75~-15.25 D,平均(-6.49 ± 2.41)D,其中球镜度(diopter of spherical power, SD)为-2.50~-14.00 D,平均为(-6.01 ± 2.31)D,柱镜度(diopter of cylindrical power, CD)为0~-4.25 D,平均为(-0.96 ± 0.85)D;术眼角膜厚度(corneal thickness, CT)为450~510 μm,平均为(485.03 ± 13.14)μm,切削深度为39~125 μm,平均为(74.51 ± 18.02)μm。LASIK-CXL组27例54眼,其中男10例20眼,女17例34眼,年龄18~36岁,平均(24.40 ± 4.69)岁;术前SE为-2.38~-13.25 D,平均(-6.98 ± 2.41)D;SD为-0.75~-12.75 D,平均(-6.43 ± 2.40)D;CD为0.00~-4.25 D,平均为(-1.09 ± 0.91)D;CT为453~559 μm,平均为(491.78 ± 25.47)μm;切削深度为33~117 μm,平均为(77.90 ± 18.42)μm。本研究经北京同仁医院医学伦理委员会批准,患者术前均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 眼部检查 所有患者均进行术前检查,包括裸眼视力(uncorrected distance visual acuity, UDVA)、矫正视力(corrected distance visual acuity, CDVA)、显微验光、扩瞳验光、TMS-4检测仪(日本TOMEY公司)行角膜地形图检查、扩瞳后检眼镜检查、裂隙灯显微镜检查、角膜中央厚度测量、眼前节OCT(anterior segment OCT, AS-OCT)(美国Optovue公司)和眼反应仪(美国Reichert公司)测量。分别于术后1 d、3 d、1周、1个月、3个月和6个月复查术眼视力和屈光度,术后1个月行AS-OCT和眼反应仪测量。

1.2.2 手术步骤 所有患者均采用频率为500 Hz、能量为135~150 nJ的Visumax飞秒激光(德国Carl Zeiss公司)制作角膜瓣,角膜瓣厚度为95~110 μm,直径为7.9 mm,角膜瓣边缘切割角度为90°,蒂角度为65°,宽度为4.50 mm,角膜瓣激光斑间距为4.5 μm,边缘为2.0 μm。角膜瓣制作完成后,采用VISXS4型准分子激光机(美国VISX公司)以大小光斑结合的方式行准分子激光切削,切削光区为5.8~6.5 mm,过渡区为0.5 mm。LASIK组患者切削完毕后,用含质量分数

0.001%地塞米松的平衡盐溶液(balanced salt solution, BSS)冲洗基质床,复位角膜瓣复位。LASIK-CXL组患者在准分子激光消融后和把角膜瓣复位前重复将质量分数0.1%核黄素滴至角膜基质床,完全覆盖裸露基质,浸泡90 s,然后用BSS行角膜瓣下冲洗,复位角膜瓣,再用紫外线交联加固仪(美国Avedro公司)照射角膜90 s,照射距离为50 mm,光束直径为9 mm,波长为365 nm,能量密度为30 mW/cm²。照射结束后佩戴绷带式软镜。术后LASIK组患者给予左氧氟沙星滴眼液点眼2周,4次/日,氯替泼诺滴眼液点眼2周,4次/日,逐量递减。LASIK-CXL组患者术后佩戴绷带式软镜1 d,用氯替泼诺滴眼液点眼4周,4次/日,其他用药同LASIK组患者。

1.3 统计学方法

采用SPSS 13.0统计学软件进行分析。本研究中测量指标的数据资料经Kolmogorov-Smirnov检验符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用均衡分组对照和术眼手术前后自身对照试验设计,LASIK组和LASIK-CXL组术眼在手术前后不同时间点SE、LogMAR视力、角膜表面形态指标和角膜生物力学指标的总体差异比较采用重复测量两因素方差分析,多重比较采用Bofferni检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组术眼手术后一般情况

术后1 d LASIK组术眼无明显眼部不适,LASIK-CXL组轻度异物感、流泪及畏光等眼部刺激症状者37眼,占68.52%,多在术后3 d内缓解或消失。

2.2 各组术眼手术前后SE和UCVA比较

术后1周和1、3、6个月时,2个组SE值均比术前降低,差异有统计学意义($F_{\text{时间}} = 568.16, P < 0.01$),但2个组之间差异无统计学意义($F_{\text{分组}} = 2.39, P = 0.13$);UCVA值也均比术前增加,差异有统计学意义($F_{\text{时间}} = 904.27, P < 0.01$),但各组间差异无统计学意义($F_{\text{分组}} = 2.80, P = 0.10$)(表1,2)。

表1 手术前后LASIK组和LASIK-CXL组SE比较($\bar{x} \pm s$, D)

组别	眼数	不同时间点SE值				
		术前	术后1周	术后1个月	术后3个月	术后6个月
LASIK组	74	-6.49 ± 2.41	-0.01 ± 0.96^a	-0.46 ± 0.95^a	-0.56 ± 0.87^a	-0.68 ± 0.88^a
LASIK-CXL组	54	-6.97 ± 2.41	-0.45 ± 0.80^a	-0.61 ± 0.70^a	-0.85 ± 0.93^a	-0.75 ± 0.94^a

注: $F_{\text{时间}} = 568.16, P < 0.01$; $F_{\text{分组}} = 2.39, P = 0.13$; $F_{\text{交互作用}} = 1.26, P = 0.29$ 。与各自组内术前SE值比较,^a $P < 0.01$ (重复测量两因素方差分析,Bofferni检验) SE:等效球镜度;LASIK:准分子激光原位角膜磨镶术;CXL:角膜交联术

表 2 手术前后 LASIK 组和 LASIK-CXL 组 UCVA 比较 ($\bar{x} \pm s$, LogMAR)

组别	眼数	不同时间点 UCVA 值				
		术前	术后 1 周	术后 1 个月	术后 3 个月	术后 6 个月
LASIK 组	74	1.18±0.28	-0.05±0.10 ^a	-0.04±0.09 ^a	-0.06±0.08 ^a	-0.06±0.09 ^a
LASIK-CXL 组	54	1.05±0.38	-0.05±0.12 ^a	-0.05±0.09 ^a	-0.05±0.10 ^a	-0.03±0.18 ^a

注: $F_{\text{时间}} = 904.27, P < 0.01$; $F_{\text{分组}} = 2.80, P = 0.10$; $F_{\text{交互作用}} = 4.96, P = 0.001$ 。与各自组内术前 UCVA 值比较, ^a $P < 0.01$ (重复测量两因素方差分析, Bofferni 检验) UCVA: 裸眼视力; LASIK: 准分子激光原位角膜磨镶术; CXL: 角膜交联术

2.3 各组术眼手术前后角膜表面形态比较

术后 3 个月和 6 个月时, 2 个组角膜平均曲率值(average keratometry values, AveK)均比术前降低, 差异有统计学意义($F_{\text{时间}} = 1113.01, P < 0.01$), 但 2 个组之间差异无统计学意义($F_{\text{分组}} = 0.67, P = 0.42$); 角膜表面规则指数(surface regularity index, SRI)均比术前增加, 差异有统计学意义($F_{\text{时间}} = 5.650, P = 0.004$), 但 2 个组之间差异无统计学意义($F_{\text{分组}} = 0.32, P = 0.57$); 角膜表面不对称指数(surface asymmetry index, SAI)均比术前增加, 差异有统计学意义($F_{\text{时间}} = 47.61, P < 0.01$), LASIK-CXL 组 SAI 值明显高于 LASIK 组, 差异有统计学意义($F_{\text{分组}} = 10.22, P = 0.002$) (表 3~5)。

表 3 LASIK 组和 LASIK-CXL 组手术前后 AveK 值比较 ($\bar{x} \pm s$, D)

组别	眼数	不同时间点值		
		术前	术后 3 个月	术后 6 个月
LASIK 组	74	44.37±1.46	39.12±2.14 ^a	39.30±2.06 ^a
LASIK-CXL 组	54	44.47±1.50	39.28±1.95 ^a	38.66±1.80 ^a

注: $F_{\text{时间}} = 1113.01, P < 0.01$; $F_{\text{分组}} = 0.67, P = 0.42$; $F_{\text{交互作用}} = 1.36, P = 0.26$ 。与各自组内术前 AveK 值比较, ^a $P < 0.01$ (重复测量两因素方差分析, Bofferni 检验) AveK: 角膜平均曲率; LASIK: 准分子激光原位角膜磨镶术; CXL: 角膜交联术

表 4 LASIK 组和 LASIK-CXL 组手术前后 SRI 值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	眼数	不同时间点 SRI 值		
		术前	术后 3 个月	术后 6 个月
LASIK 组	74	0.25±0.21	0.30±0.22 ^a	0.29±0.24 ^a
LASIK-CXL 组	54	0.24±0.22	0.28±0.27 ^a	0.28±0.24 ^a

注: $F_{\text{时间}} = 5.65, P = 0.004$; $F_{\text{分组}} = 0.32, P = 0.57$; $F_{\text{交互作用}} = 0.93, P = 0.40$ 。与各自组内术前 SRI 值比较, ^a $P < 0.01$ (重复测量两因素方差分析, Bofferni 检验) SRI: 表面规则指数; LASIK: 准分子激光原位角膜磨镶术; CXL: 角膜交联术

表 5 LASIK 组和 LASIK-CXL 组手术前后 SAI 值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	眼数	不同时间点 SAI 值		
		术前	术后 3 个月	术后 6 个月
LASIK 组	74	0.36±0.16	0.60±0.31 ^a	0.57±0.31 ^a
LASIK-CXL 组	54	0.39±0.15	0.71±0.35 ^a	0.75±0.37 ^a

注: $F_{\text{时间}} = 47.61, P < 0.01$; $F_{\text{分组}} = 10.22, P = 0.002$; $F_{\text{交互作用}} = 3.21, P = 0.04$ 。与各自组内术前 SAI 值比较, ^a $P < 0.01$ (重复测量两因素方差分析, Bofferni 检验) SAI: 表面不对称指数; LASIK: 准分子激光原位角膜磨镶术; CXL: 角膜交联术

2.4 各组术眼手术前后角膜生物力学变化

术后 1 个月、3 个月和 6 个月时, 2 个组角膜阻力因子(corneal resistance factor, CRF)均比术前降低, 差异均有统计学意义($F_{\text{时间}} = 92.02, P < 0.01$), LASIK-CXL 组 CRF 值明显高于 LASIK 组, 差异有统计学意义($F_{\text{分组}} = 8.650, P = 0.004$); 角膜滞后量(corneal hysteresis, CH)均比术前降低, 差异均有统计学意义($F_{\text{时间}} = 73.430, P < 0.01$), LASIK-CXL 组 CH 值明显低于 LASIK 组, 差异有统计学意义($F_{\text{分组}} = 5.860, P = 0.017$) (表 6, 7)。

表 6 LASIK 组和 LASIK-CXL 组手术前后 CRF 值比较 ($\bar{x} \pm s$, mmHg)

组别	眼数	不同时间点 CRF 值			
		术前	术后 1 个月	术后 3 个月	术后 6 个月
LASIK 组	74	8.44±1.44	5.64±1.21 ^a	5.43±1.05 ^a	5.74±1.31 ^a
LASIK-CXL 组	54	8.63±1.35	6.20±1.25 ^a	6.41±1.42 ^a	6.25±1.24 ^a

注: $F_{\text{时间}} = 92.020, P < 0.01$; $F_{\text{分组}} = 8.650, P = 0.004$; $F_{\text{交互作用}} = 3.600, P = 0.014$ 。与各自组内术前 CRF 值比较, ^a $P < 0.01$ (重复测量两因素方差分析, Bofferni 检验) CRF: 角膜阻力因子; LASIK: 准分子激光原位角膜磨镶术; CXL: 角膜交联术 (1 mmHg=0.133 kPa)

表 7 LASIK 组和 LASIK-CXL 组手术前后 CH 值比较 ($\bar{x} \pm s$, mmHg)

组别	眼数	不同时间点 CH 值			
		术前	术后 1 个月	术后 3 个月	术后 6 个月
LASIK 组	74	8.78±1.51	6.98±1.02 ^a	7.04±1.01 ^a	7.23±1.08 ^a
LASIK-CXL 组	54	8.69±1.62	5.97±1.22 ^a	6.31±1.27 ^a	6.50±1.32 ^a

注: $F_{\text{时间}} = 73.430, P < 0.01$; $F_{\text{分组}} = 5.860, P = 0.017$; $F_{\text{交互作用}} = 2.740, P = 0.040$ 。与各自组内术前 CH 值比较, ^a $P < 0.01$ (重复测量两因素方差分析, Bofferni 检验) CH: 角膜滞后量; LASIK: 准分子激光原位角膜磨镶术; CXL: 角膜交联术

2.5 各组术眼术后 OCT 的表现

LASIK 组术眼术后 OCT 检查角膜基质层未见到高密度光反射条带, 而 LASIK-CXL 组术后 1 周角膜基

质层可见高密度条状反光带者45眼,占81.82%,高密度条状反光带 $165\sim310\text{ }\mu\text{m}$,平均为 $(228.45\pm28.24)\text{ }\mu\text{m}$,以术后1个月反光最强,术后3个月消失。LASIK-CXL组有9眼术后未观察到有明显反光带,占16.67%。LASIK-CXL组术后1个月裂隙灯显微镜下显示多数术眼角膜基质轻度网状混浊,于术后3个月消失(图1)。

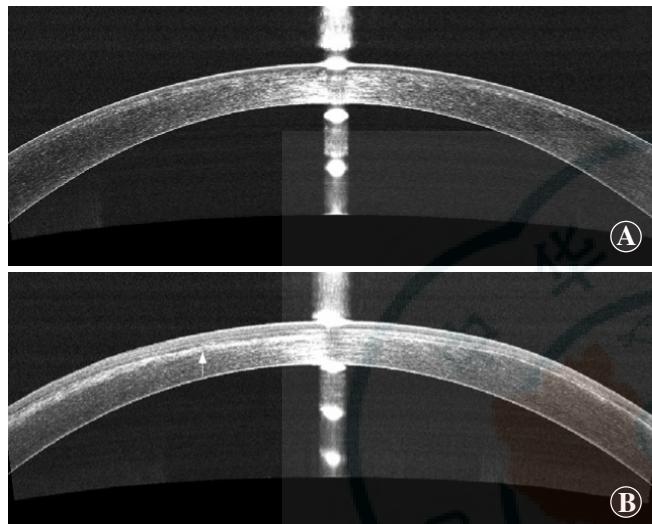


图1 各组术眼术后1个月OCT表现 A: LASIK组术眼角膜基质层未见明显高密度条状反光带 B: LASIK-CXL术眼角膜基质可见高密度条状反光带(箭头)

3 讨论

角膜屈光手术后的PLK发生率虽然很低,但可引起术后屈光度回退,影响手术效果。PLK的发生可能与圆锥角膜、术前角膜厚度和屈光度、剩余角膜基质床厚度、眼压及角膜生物力学特性等因素有关,但目前PLK的确切发病机制还不是很清楚,多数观点认为术前角膜厚度小于 $500\text{ }\mu\text{m}$ 及剩余角膜厚度小于 $250\text{ }\mu\text{m}$ 会增加术后角膜扩张的风险^[8]。LASIK术中角膜瓣的制作也一定程度上减弱了角膜的张力和强度,降低了角膜的生物力学稳定性^[9]。另外,LASIK术后会发生屈光回退,尤其是年轻的中、高度的近视患者^[10],因此需要增加角膜强度,稳定屈光度,以提高手术安全性。

年轻的薄角膜高度近视合并散光患者是术后发生角膜扩张的危险因素,通过角膜交联增加角膜硬度有助于降低这类高风险患者发生并发症的概率。本研究中对行CXL的患者界定了严格的纳入标准,即须符合以下条件中的1项或多项:近视超过-6.00D;散光超过-1.00D;30岁以下;最小角膜厚度小于 $520\text{ }\mu\text{m}$ 。研究发现,不同厚度的角膜瓣可降低角膜强度14%~33%^[9,11]。本研究中采用飞秒激光制作角膜瓣可将激光能量精确聚焦于角膜上预先设定好的深度,通过光

爆破将部分角膜组织转化为 CO_2 和 H_2O 来形成切割平面,与传统的机械型角膜刀相比,制作的角膜瓣更接近预设值,形态均匀一致,与其他研究结果一致^[12]。本研究中采用的术式为薄角膜患者保留了一定厚度的角膜基质床,扩大了屈光不正的矫正范围,提高了角膜组织的生物力学稳定性和手术的安全性。

LASIK-CXL在LASIK术后立即将0.1%核黄素溶液滴在基质床上,完全覆盖裸露基质90 s,然后用BSS行角膜瓣下冲洗,然后将角膜瓣复位,再用波长为365 nm的紫外光照射角膜,激发核黄素产生以单线态氧为主的活性氧簇,诱导胶原纤维的氨基之间发生化学交联反应(Ⅱ型光化学反应),从而增强胶原纤维的机械强度和抵抗角膜扩张的能力^[13]。与传统的CXL相比,快速CXL可明显减少手术时间,术中角膜瓣的制作使核黄素直接与角膜基质层接触,同时应用均一、高能量的紫外线光源可加速角膜交联的进程,大大缩短治疗时间,不仅可以提高屈光不正患者的视力,还可增加角膜的生物力学强度,防止术后的屈光回退,降低发生圆锥角膜的风险^[14-15]。

本研究结果显示,约2/3的患者LASIK-CXL术后早期会有轻度异物感、流泪及畏光等眼部刺激症状,这与紫外光照射引起的角膜水肿有关,多于术后3天减轻或消失,对视力无明显影响,也未发生其他影响视力的并发症。术后6个月,LASIK-CXL组和LASIK组术眼的UCVA均显著高于术前,且2个组之间无显著性差异。角膜表面规则程度主要用SRI和SAI来表示,反映了角膜表面的规则性和对称性。角膜屈光手术是通过切削角膜组织从而改变角膜表面的屈光度来达到矫正屈光不正目的的,但在手术过程中微小的偏中心或不规则切削、角膜瓣制作时基质床的不光滑和伤口愈合反应中的生物学多样性等均可导致角膜表面形态的改变,使术眼角膜表面的不规则程度明显增大^[16-17]。本研究结果显示,2个组术后SAI值均明显增加,且LASIK-CXL组SAI大于LASIK组,这可能是由于核黄素溶液渗透进入角膜层间,诱导角膜基质纤维产生交联反应所致^[18],在加固角膜硬度的同时也对角膜的形态造成影响,从而在一定程度上影响了角膜的对称性,但并未对视力造成显著影响。

圆锥角膜患者行CXL后多在1个月时出现高密度反光条带,深度约 $300\text{ }\mu\text{m}$,与CXL治疗的有效深度及角膜组织的反应有关^[19]。本研究结果显示,LASIK-CXL组患者多在术后1周时角膜基质出现条带高密度反光带,深度为 $(228.45\pm28.24)\text{ }\mu\text{m}$,于术后1个月时反光最强,但于术后3个月消失,这可能是由于在

FS-LASIK 术后立即行 CXL，核黄素溶液直接从瓣下渗透入角膜基质床而在 OCT 上显影较早所致。快速 CXL 术中核黄素溶液浸泡及紫外光照射时间均较传统的 CXL 时间缩短，因而溶液渗透的层次较浅。

眼反应仪利用单脉冲气流动态双向压平角膜，通过分析系统监测角膜的变形来精确测量眼压，测定时可排除角膜因素的影响。反映角膜生物力学特征的指标主要有 CH 和 CRF，CH 即吸收和分散能量的能力，主要反映角膜黏性阻力指标，CRF 为角膜阻力因子，是评价角膜整体硬度的指标，主要反映角膜受气流压迫而产生形变时的阻力累积效应。Pepose 等^[20]的研究结果显示，由于角膜瓣的制作及角膜厚度的改变，LASIK 术后 1 周时 CH 和 CRF 均显著下降。本研究中显示，术后 1、3 和 6 个月时 LASIK-CXL 组 CH 值较 LASIK 组下降幅度大，而 CRF 值较 LASIK 组下降幅度小，因而 LASIK-CXL 组术后 CRF 值高于 LASIK 组，CH 值低于 LASIK 组，表明紫外线照射后引起角膜整体硬度增加，弹性下降，即角膜机械强度和抵抗扩张的能力增加，变形能力下降。这说明角膜经过交联后，组织间的相互作用增强，更有利于保持其自身的形态而不容易发生变形，可在一定程度上阻止屈光度的回退和角膜的前突。张晶等^[21]的研究结果显示圆锥角膜的患者快速交联术后角膜曲率有下降趋势，而本研究并未观察到常规 LASIK 与 CXL-LASIK 组角膜曲率有明显差异，因而交联手术对角膜组织长期的影响尚需进一步随访。

LASIK-CXL 是防止角膜屈光手术后屈光回退和角膜扩张的一种新的治疗方法，为薄角膜、屈光不正的程度及角膜形态指标处于临界状态的患者提供了屈光手术矫正的机会，提高手术的安全性。本研究结果表明 LASIK-CXL 术后术眼视力及屈光度恢复较好，角膜硬度较常规 LASIK 有一定程度的增加，术后无严重并发症，是一种理想的角膜屈光手术，但其远期疗效尚需进一步研究。

参考文献

- [1] Rad AS, Jabbarvand M, Saifi N. Progressive keratectasia after laser in situ keratomileusis [J]. J Refract Surg, 2004, 20(5): 718-722.
- [2] Pallikaris IG, Kymionis GD, Astyrakakis NI. Corneal ectasia induced by laser in situ keratomileusis [J]. J Cataract Refract Surg, 2001, 27(11): 1796-1802.
- [3] Mcleod SD, Kisla TA, Caro NC, et al. Iatrogenic keratoconus: corneal ectasia following laser in situ keratomileusis for myopia [J]. Arch Ophthalmol 2000, 118(2): 282-284. DOI: 10.1001/archophth.118.9.1179.
- [4] Randleman JB, Woodward M, Lynn MJ, et al. Risk assessment for ectasia after corneal refractive surgery [J]. Ophthalmology, 2008, 115(1): 37-50.
- [5] Randleman JB, Tratler WB, Stulting RD. Validation of the ectasia risk score system for preoperative laser in situ keratomileusis screening [J]. Am J Ophthalmol, 2008, 145(5): 813-818. DOI: 10.1016/j.ajo.2007.12.033.
- [6] Kymionis GD, Kankariya VP, Plaka AD, et al. Femtosecond laser technology in corneal refractive surgery: a review [J]. J Refract Surg, 2012, 28(12): 912-920. DOI: 10.3928/1081597X-20121116-01.
- [7] Zhou YH, Zhang J, Zhai CB. Comparison of the Zeimer FEMTO LDV femtosecond laser and Moria M2 mechanical microkeratome [J]. J Refract Surg, 2012, 28(3): 189-194. DOI: 10.3928/1081597X-20120208-01.
- [8] Guirao A. Theoretical elastic response of the cornea to refractive surgery: risk factors for keratectasia [J]. J Refract Surg, 2005, 21(2): 176-185.
- [9] Jaycock PD, Lobo L, Ibrahim J, et al. Interferometric technique to measure biomechanical changes in the cornea induced by refractive surgery [J]. J Cataract Refract Surg, 2005, 31(1): 175-184.
- [10] Chen YI, Chien KL, Wang IJ, et al. An interval-censored model for predicting myopic regression after laser in situ keratomileusis [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2007, 48(8): 3516-3523.
- [11] Kanellopoulos AJ. Long-term safety and efficacy follow-up of prophylactic higher fluence collagen cross-linking in high myopic laser-assisted in situ keratomileusis [J]. Clinical Ophthalmology, 2012, 6: 1125-1130. DOI: 10.2147/OPTH.S31256.
- [12] Zheng Y, Zhou YH, Zhang J, et al. Comparison of laser in situ keratomileusis flaps created by 2 femtosecond lasers [J]. Cornea, 2015, 34(3): 328-333. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000361.
- [13] Wollensak G. Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope [J]. Curr Opin Ophthalmol, 2006, 17(4): 356-360.
- [14] Celik HU, Alagöz N, Yıldırım Y, et al. Accelerated corneal crosslinking concurrent with laser in situ keratomileusis [J]. J Cataract Refract Surg, 2012, 38(8): 1424-1431. DOI: 10.1016/j.jcrs.2012.03.034.
- [15] Kanellopoulos AJ, Asimellis G, Karabatas C. Comparison of prophylactic higher fluence corneal cross-linking to control, in myopic LASIK, one year results [J]. Clinical Ophthalmology, 2014, 27(8): 2372-2381. DOI: 10.2147/ophth.s68372. e collection 2014.
- [16] Netto MV, Mohan RR, Medeiros FW, et al. Femtosecond laser and microkeratome corneal flaps: comparison of stromal wound healing and inflammation [J]. J Cataract Refract Surg, 2007, 23(7): 667-676.
- [17] Dupps WJ, Wilson SE. Biomechanics and wound healing in the cornea [J]. Exp Eyes Res, 2006, 83(4): 709-720.
- [18] Tomita M, Yoshida Y, Yamamoto Y, et al. In vivo confocal laser microscopy of morphologic changes after simultaneous LASIK and accelerated collagen crosslinking for myopia: one-year results [J]. J Cataract Refract Surg, 2014, 40(6): 981-990. DOI: 10.1016/j.jcrs.2013.10.044.
- [19] Kymionis GD, Gréntzelos MA, Plaka AD, et al. Correlation of the corneal collagen cross-linking demarcation line using confocal microscopy and anterior segment optical coherence tomography in keratoconic patients [J]. Am J Ophthalmol, 2014, 157(1): 110-115. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.09.010.
- [20] Pepose JS, Feigenbaum SK, Qazi MA, et al. Changes in corneal biomechanics and intraocular pressure following LASIK using static, dynamic, and noncontact tonometry [J]. Am J Ophthalmol, 2007, 143(1): 39-47.
- [21] 张晶, 郑燕, 刘倩, 等. 快速跨上皮核黄素-紫外光角膜胶原交联治疗圆锥角膜的临床疗效和安全性评价 [J]. 中华实验眼科杂志, 2016, 34(2): 166-169. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.02.014. Zhang J, Zheng Y, Liu Q, et al. Therapeutic effect and safety of accelerated transepithelial riboflavin-ultraviolet corneal collagen crosslinking for keratoconus [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2016, 34(2): 166-169. DOI: 10.3760/cm.a.j.issn.2095-0160.2016.02.014.

(收稿日期: 2015-12-03)

(本文编辑: 尹卫婧 杜娟)