

去上皮快速角膜胶原交联术对近视眼角膜屈光术后角膜扩张的疗效评估

刘娜 熊洁 季红 罗启惠 周青青 周友惠

陆军军医大学第一附属医院眼科, 重庆 400038

通信作者:熊洁, Email:janesure1979@163.com

【摘要】 **目的** 探讨去上皮快速角膜胶原交联术(CXL)治疗近视眼角膜屈光手术后角膜扩张的有效性及其安全性。**方法** 采用系列病例观察研究方法,纳入2016年1月至2018年12月于陆军军医大学第一附属医院眼科确诊的近视眼角膜屈光手术后角膜扩张的患者12例22眼,患者均行去上皮快速CXL。分别于术前及术后1周、1个月、3个月、6个月、12个月,检测受试者裸眼视力(UCVA)、最佳矫正视力(BCVA);采用Topcon全自动综合验光仪测量球镜度、柱镜度、等效球镜度;采用Sirius眼前节分析仪测量角膜前表面最大曲率(Kmax)、前表面平均曲率(Km)、后表面Km、前表面对称指数(SIF)、角膜后表面对称指数(SIB)、最薄点角膜厚度(TCT)、总像差、总高阶像差、慧差、三叶草像差、球差;采用眼前节光学相干断层扫描仪测量角膜交联分界线深度;采用非接触眼压计测量眼压;采用角膜内皮细胞密度测量仪测量角膜内皮细胞密度;采用裂隙灯显微镜观察角膜炎症反应及角膜上皮雾状混浊(haze)情况。**结果** 所有受试者中接受小切口角膜基质透镜取出术者2例3眼,占13.64%,准分子激光角膜厚位磨镶术者10例19眼,占86.36%。去上皮CXL术后12个月UCVA(LogMAR)、BCVA(LogMAR)、柱镜度及等效球镜度分别为 0.45 ± 0.31 、 0.12 ± 0.15 、 (-2.11 ± 1.67) D和 (-3.12 ± 2.31) D,明显优于术前的 0.61 ± 0.42 、 0.24 ± 0.23 、 (-2.83 ± 2.39) D、 (-3.60 ± 2.66) D,差异均有统计学意义($t=4.054, 4.956, -3.728, -2.742$,均 $P<0.05$)。术后12个月角膜前表面Kmax、前表面Km、SIF分别为 (48.37 ± 5.80) 、 (41.49 ± 3.04) 、 (5.36 ± 4.07) D,明显低于术前的 (49.61 ± 5.97) 、 (41.66 ± 2.97) 、 (5.85 ± 4.18) D,差异均有统计学意义($t=5.949, 2.278, 2.719$,均 $P<0.05$)。术前与术后12个月球镜度、后表面Km、SIB、TCT、总像差、总高阶像差、慧差、三叶草像差、球差、眼压、角膜内皮细胞密度比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。术后1个月4例8眼出现0.5~2级haze,经过醋酸泼尼松龙滴眼液点眼冲击治疗后,术后3个月复查haze均减退或消失,未出现UCVA及BCVA下降。术后1个月6例11眼在角膜基质平均深度 $(285.40 \pm 51.61) \mu\text{m}$ 处查明明显角膜交联分界线。**结论** 去上皮快速CXL能显著提高近视屈光术后角膜扩张患者术后视力,减少角膜散光,降低角膜曲率,有效阻止角膜扩张进展,具有良好的有效性及安全性。

【关键词】 角膜屈光手术; 角膜扩张; 去上皮角膜交联

基金项目: 军事医学科技创新计划项目(SWH2016LCYB-05); 军事医学与战创伤救治临床新技术计划项目(SWH2016JSTS YB-14)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20200717-00508

Clinical efficacy evaluation of accelerated epithelium-off corneal collagen cross-linking on corneal ectasia after keratorefractive surgery

Liu Na, Xiong Jie, Ji Hong, Luo Qihui, Zhou Qingqing, Zhou Youhui

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400038, China

Corresponding author: Xiong Jie, Email:janesure1979@163.com

[Abstract] **Objective** To investigate the efficacy and safety of accelerated epithelium-off corneal collagen cross-linking (CXL) in the treatment of corneal ectasia after keratorefractive surgery. **Methods** An observational case series study was performed. Twelve patients (22 eyes) diagnosed with corneal ectasia after keratorefractive surgery in the First Affiliated Hospital of Army Medical University were enrolled from January 2016 to December 2018. All the patients received accelerated epithelium-off CXL and were followed up for 12 months. Before and 1 week, 1, 3, 6, and 12 months after the operation, the uncorrected visual acuity (UCVA) and best corrected visual acuity (BCVA) converted to the logarithm of the minimum angle of resolution (LogMAR) unit were measured. The sphericity, cylindricity, and spherical equivalent were examined by Topcon auto refractor. The maximum keratometry (Kmax) of the front surface, mean keratometry (Km) of the front surface, Km of the back surface, symmetry index of front surface (SIF), symmetry index of back surface (SIB), thinnest corneal thickness (TCT), total aberrations, total high-order aberrations, coma aberration, trefoil aberration and spherical aberration were detected by the Sirius analyzer. The depth of corneal demarcation lines was determined by optical coherence tomography. The intraocular

pressure was measured by the non-contact tonometry. The corneal endothelial cell density was assayed by the endothelial cell densitometry. The inflammatory reaction and haze were observed with a slit lamp at different time points after surgery. This study adhered to the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the First Affiliated Hospital of Army Medical University (No. KY2020063). Written informed consent was obtained from each patient before entering the cohort. **Results** Among the 22 eyes of 12 cases, 3 eyes of 2 cases (13.64%) underwent small incision lenticule extraction, and 19 eyes of 10 cases (86.36%) underwent excimer laser in situ keratomileusis. The UCVA (LogMAR), BCVA (LogMAR), cylindricity and spherical equivalent before the operation were 0.61 ± 0.42 , 0.24 ± 0.23 , $(-2.83 \pm 2.39) D$, $(-3.60 \pm 2.66) D$, which were significantly worse than 0.45 ± 0.31 , 0.12 ± 0.15 , $(-2.11 \pm 1.67) D$, $(-3.12 \pm 2.31) D$ at 12 months after the operation ($t = 4.054, 4.956, -3.728, -2.742$; all at $P < 0.05$). The front surface Kmax, front surface Km and SIf at 12 months after the operation were (48.37 ± 5.80) , (41.49 ± 3.04) , $(5.36 \pm 4.07) D$, which were significantly lower than (49.61 ± 5.97) , (41.66 ± 2.97) , $(5.85 \pm 4.18) D$ before the operation ($t = 5.949, 2.278, 2.719$; all at $P < 0.05$). There was no significant difference in sphericity, Km of the back surface, SIb, TCT, total aberrations, total high-order aberrations, coma aberration, trefoil aberration, spherical aberration, intraocular pressure and endothelial cell density between before and 12 months after the operation (all at $P > 0.05$). Grade 0.5–2 haze occurred in 8 eyes of 4 patients one month postoperatively. After administration of prednisolone acetate eye drops, haze decreased or disappeared 3 months postoperatively, with UCVA and BCVA unchanged. A corneal demarcation line with a depth of $(285.40 \pm 51.61) \mu m$ was found in 11 eyes of 6 cases at 1 month after operation. **Conclusions** Accelerated epithelium-off CXL can significantly improve visual acuity, reduce corneal astigmatism and corneal curvature, as well as effectively prevent the progress of corneal ectasia.

[Key words] Kerorefractive surgical procedures; Ectasia, cornea; Epithelium-off corneal cross-linking

Fund program: Military Medical Science and Technology Innovation Program (SWH2016LCYB-05); New Clinical Technology Plan for Military Medicine and War Trauma Treatment (SWH2016JSTSYP-14)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200717-00508

角膜屈光手术从 20 世纪 80 年代开始引入中国, 发展至今已非常成熟, 其安全性及有效性得到了广泛认可^[1-3]。但是由于角膜屈光手术需要对角膜基质进行切削, 会一定程度削弱角膜的生物力学稳定性, 存在角膜扩张的风险; 目前已有不少关于准分子激光角膜原位磨镶术 (excimer laser in situ keratomileusis, LASIK) 及小切口角膜基质透镜取出术 (small incision lenticule extraction, SMILE) 后发生角膜扩张的报道^[4-5]。角膜胶原交联术 (corneal collagen cross-linking, CXL) 可通过核黄素和紫外线相互作用形成活性氧, 促进角膜胶原纤维形成新的共价键, 从而提高胶原纤维的机械强度, 增强角膜的生物力学稳定性, 目前广泛应用于治疗圆锥角膜及近视屈光术后角膜扩张^[6-7], 或联合角膜屈光手术治疗近视^[8-9], 并被证实具有良好的有效性及安全性。由于角膜扩张为近视屈光手术的罕见并发症, 目前国内国外针对其行 CXL 治疗的系统性研究相对较少, 多为个案报道, 同时缺乏术后角膜像差、术后角膜交联分界线变化及并发症等的观察报道。本研究拟对近视术后角膜扩张患者行去上皮快速 CXL 治疗, 并进行为期 1 年的临床观察, 以探讨该疗法的有效性 & 安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用系列病例观察研究方法, 收集 2016 年 1 月至 2018 年 12 月于陆军军医大学第一附属医院眼科确诊为近视屈光术后角膜扩张并行去上皮快速 CXL 治疗的患者 12 例 22 眼, 其中男 7 例 13 眼, 女 5 例 9 眼; 年龄 21~38 岁, 平均 (30.45 ± 5.39) 岁; 3 例为我院近视屈光术后患者, 9 例为外院近视屈光术后患者; SMILE 手术 2 例 3 眼, LASIK 手术 10 例 19 眼。屈光术后发病时间 2~13 年, 平均 (8.32 ± 4.51) 年。患者近视屈光手术术前平均等效球镜度 (spherical equivalent, SE) $(-4.94 \pm 1.12) D$, 平均角膜曲率 $(42.85 \pm 1.74) D$, 平均角膜厚度 $(531.18 \pm 16.41) \mu m$ 。纳入标准: (1) 有近视角膜屈光手术史, 且术前角膜形态正常; (2) 术后进行性视力下降, 最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA) 低于 1.0; (3) 符合 2015 年圆锥角膜与扩张性角膜病全球共识^[10] 中角膜扩张性疾病的诊断标准; (4) 半年内近视及散光进行性加重; (5) 角膜厚度 $\geq 400 \mu m$ ^[7]; (6) 平均角膜曲率 $\leq 55 D$; (7) 角膜内皮细胞密度 (endothelial cell density, ECD) ≥ 2000 个/ mm^2 ; (8) 术后 1 年随访资料完整。排除标准: (1) 年龄 > 40 岁; (2) 急性圆锥角膜合并角膜炎症、水肿、后弹力层破裂; (3) 青光眼患者; (4) 有眼底疾病者; (5) 全身免疫性疾病患者; (6) 甲状腺功能亢进者; (7) 孕期及哺乳期妇女。所有患者均有手术治疗意愿, 术前均签

署知情同意书。本研究严格遵循《赫尔辛基宣言》，并经陆军军医大学第一附属医院伦理委员会审核批准(批文号:KY2020063)。

1.2 方法

1.2.1 去上皮快速 CXL 手术 常规消毒铺巾,开睑器开睑,表面麻醉下以 20% 乙醇浸泡角膜上皮 20 s,刮除角膜上皮,用 0.1% 核黄素 VibeX Rapid 制剂浸泡角膜基质 10 min,生理盐水冲洗干净,将患者移至快速角膜交联仪(KXL SYSTEM,美国 Avedro 公司)下,设置紫外线照射能量为 7.2 J/cm²,辐照度为 30 mW/cm²,使用连续照射模式照射角膜 4 min,术后佩戴角膜绷带镜(美国博士伦公司)。

1.2.2 手术用药 术后 5 d 取角膜绷带镜,常规点用左氧氟沙星滴眼液 4 次/d,持续 1 周;重组牛表皮生长因子滴眼液 4 次/d,持续 5 d;醋酸泼尼松龙滴眼液 4 次/d,持续 2 周,改为氯替泼诺滴眼液 4 次/d,每 2 周减量 1 次,逐量递减至 1 次/d,持续 3 个月后停药。嘱患者术后 3 个月内避免紫外线照射。

1.2.3 观测指标 分别于术前及术后 1 周、1 个月、3 个月、6 个月、12 个月检测裸眼视力(uncorrected visual acuity, UCVA)、BCVA;采用 Topcon 全自动综合验光仪(日本 Topcon 公司)测量球镜度、柱镜度、SE;采用 Sirius 眼前节分析仪(意大利 CSO 公司)测量角膜前表面最大曲率(maximum keratometry, Kmax)、角膜前表面平均曲率(mean keratometry, Km)、角膜后表面 Km、角膜前表面对称指数(symmetry index front, Sif)、角膜后表面对称指数(symmetry index back, Sib)、最薄点角膜厚度(thinnest corneal thickness, TCT)、角膜总像差、高阶像差、慧差、三叶草像差、球差;采用 Optovue 光相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)仪(美国 Optovue 有限公司)测量角膜交联分界线深度;采用非接触眼压计(日本 Topcon 公司)测量眼压;采用 ECD 测量仪(日本 Topcon 公司)测量 ECD;采用裂隙灯显微镜观察角膜炎症反应及角膜上皮雾状混浊(haze)情况。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 23.0 统计学软件进行统计分析。计量资料经 Shapiro-Wilk 检验证实呈正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示;术前与术后 12 个月各有效性及安全性指标差异比较采用配对 *t* 检验;术后不同时间点各指标差异比较采用重复测量单因素方差分析,组间两两比较

采用 LSD-*t* 检验。计数资料以百分数表示,手术前后差异比较采用 χ^2 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 手术有效性

2.1.1 手术前后视力及屈光度比较 术后 12 个月 UCVA 及 BCVA 较术前显著提高,柱镜度及 SE 较术前显著下降,差异均有统计学意义(均 *P* < 0.05);术前与术后 12 个月球镜度比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05)(表 1)。

表 1 去上皮快速 CXL 术前与术后 12 个月视力、屈光度比较($\bar{x} \pm s, n = 22$)
Table 1 Comparison of visual acuity and refractive status between before and 12 months after accelerated epithelium-off CXL ($\bar{x} \pm s, n = 22$)

时间	UCVA(LogMAR)	BCVA(LogMAR)	球镜度(D)	柱镜度(D)	SE(D)
术前	0.61±0.42	0.24±0.23	-2.18±2.42	-2.83±2.39	-3.60±2.66
术后 12 个月	0.45±0.31	0.12±0.15	-2.06±2.10	-2.11±1.67	-3.12±2.31
<i>t</i> 值	4.054	4.956	-0.683	-3.728	-2.742
<i>P</i> 值	0.001	<0.001	0.502	0.001	0.012

注:(配对 *t* 检验) CXL:角膜胶原交联;UCVA:裸眼视力;BCVA:最佳矫正视力;SE:等效球镜度
Note:(Paired *t*-test) CXL:corneal collagen cross-linking;UCVA:uncorrected visual acuity;BCVA:best corrected visual acuity;SE:spherical equivalent

术后 12 个月 UCVA 及 BCVA 较术前均未下降,其中 UCVA 与术前相同者 8 眼,占 36.4%,增加 1 行者 9 眼,占 40.9%,增加 2 行者 2 眼,占 9.1%,增加 3 行及以上者 3 眼,占 13.6%;术后 12 个月 BCVA 与术前相同者 2 眼,占 9.1%,增加 1 行者 10 眼,占 45.4%,增加 2 行者 6 眼,占 27.3%,增加 3 行及以上者 4 眼,占 18.2%。术前与术后 12 个月不同柱镜度眼数分布比较差异无统计学意义($\chi^2 = 9.085, P = 0.059$)(图 1)。

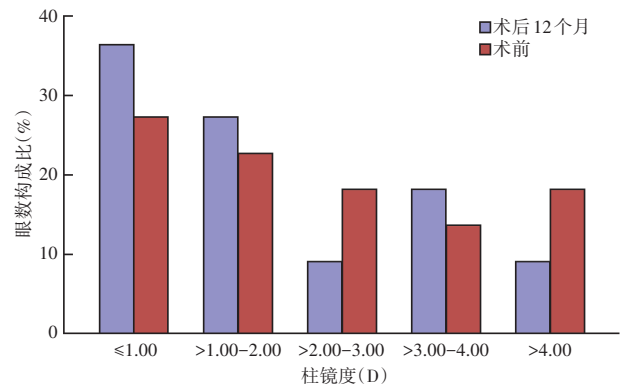


图 1 去上皮快速 CXL 术前及术后 12 个月不同柱镜度眼数分布情况 $\chi^2 = 9.085, P = 0.059$ (χ^2 检验, *n* = 22)
Figure 1 Distribution of eyes with different cylindrical diopters between before and 12 months after accelerated epithelium-off CXL $\chi^2 = 9.085, P = 0.059$ (χ^2 test, *n* = 22)

术后 1、3、6、12 个月 UCVA、BCVA、球镜度、柱镜度及 SE 总体比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$) (表 2)。

2.1.2 手术前后角膜地形图各参数比较 术后 12 个月角膜前表面 Kmax、前表面 Km、Sif 明显低于术前值, 差异均有统计学意义(均 $P<0.05$); 术前与术后 12 个月后表面 Km、Sib、TCT 比较, 差异均无统计学意义(均 $P>0.05$) (表 3)。

2.1.3 手术前后像差比较 术前与术后 12 个月总像差、总高阶像差、慧差、球差及三叶草像差均方根值比较, 差异均无统计学意义(均 $P>0.05$) (表 4)。

2.2 手术安全性

术前与术后 12 个月眼压、ECD 比较, 差异均无统计学意义(均 $P>0.05$) (表 5)。

表 2 去上皮快速 CXL 术后不同时间点视力、屈光度比较 ($\bar{x}\pm s, n=22$)
Table 2 Comparison of visual acuity and diopter at different time points after accelerated epithelium-off CXL ($\bar{x}\pm s, n=22$)

时间	UCVA (LogMAR)	BCVA (LogMAR)	球镜度 (D)	柱镜度 (D)	SE (D)
术后 1 个月	0.59±0.42	0.25±0.21	-2.20±2.16	-2.75±2.29	-3.61±2.58
术后 3 个月	0.54±0.32	0.21±0.22	-2.24±2.09	-2.54±2.04	-3.51±2.35
术后 6 个月	0.52±0.47	0.14±0.15	-2.08±2.13	-2.30±1.78	-3.23±2.32
术后 12 个月	0.45±0.31	0.12±0.15	-2.06±2.10	-2.11±1.67	-3.12±2.31
F 值	3.031	2.472	0.034	0.535	0.196
P 值	0.073	0.067	0.992	0.659	0.899

注:(重复测量单因素方差分析) CXL:角膜胶原交联;UCVA:裸眼视力;BCVA:最佳矫正视力;SE:等效球镜度

Note:(One-way repeated measures ANOVA) CXL: corneal collagen cross-linking; UCVA: uncorrected visual acuity; BCVA: best corrected visual acuity; SE: spherical equivalent

表 3 去上皮快速 CXL 术前与术后 12 个月角膜地形图各参数比较 ($\bar{x}\pm s, n=22$)
Table 3 Comparison of corneal topography data between before and 12 months after accelerated epithelium-off CXL ($\bar{x}\pm s, n=22$)

时间	前表面 Kmax (D)	前表面 Km (D)	后表面 Km (D)	Sif (D)	Sib (D)	TCT (μm)
术前	49.61±5.97	41.66±2.97	-6.78±0.70	5.85±4.18	1.33±1.29	417.77±14.28
术后 12 个月	48.37±5.80	41.49±3.04	-6.15±3.05	5.36±4.07	1.29±1.21	412.41±11.51
t 值	5.949	2.278	-0.988	2.719	0.861	0.820
P 值	<0.001	0.033	0.335	0.014	0.400	0.422

注:(配对 t 检验) CXL:角膜胶原交联;Kmax:最大角膜曲率;Km:平均角膜曲率;Sif:角膜前表面对称指数;Sib:角膜后表面对称指数;TCT:最薄点角膜厚度

Note:(Paired t-test) CXL: corneal collagen cross-linking; Kmax: maximum keratometry; Km: mean keratometry; Sif: symmetry index front; Sib: symmetry index back; TCT: thinnest corneal thickness

表 4 去上皮快速 CXL 术前及术后 12 个月像差均方根值比较 ($\bar{x}\pm s, \mu\text{m}, n=22$)
Table 4 Comparison of root mean squared aberrations between before and 12 months after accelerated epithelium-off CXL ($\bar{x}\pm s, \mu\text{m}, n=22$)

时间	总像差	总高阶像差	慧差	三叶草像差	球差
术前	2.73±1.11	2.28±0.81	1.42±0.88	0.58±0.37	0.79±0.54
术后 12 个月	2.62±0.98	1.93±0.82	1.39±0.89	0.54±0.30	0.73±0.48
t 值	1.131	1.656	0.261	1.147	1.788
P 值	0.274	0.114	0.797	0.266	0.090

注:(配对 t 检验) CXL:角膜胶原交联

Note:(Paired t-test) CXL: corneal collagen cross-linking

表 5 去上皮快速 CXL 术前与术后 12 个月眼压和 ECD 比较 ($\bar{x}\pm s, n=22$)

Table 5 Comparison of intraocular pressure and endothelial cell density between before and 12 months after accelerated epithelium-off CXL ($\bar{x}\pm s, n=22$)

时间	眼压 (mmHg)	ECD (个/mm ²)
术前	9.11±1.64	2 234.56±304.98
术后 12 个月	9.47±2.02	2 231.52±213.64
t 值	-1.492	1.541
P 值	0.150	0.382

注:(配对 t 检验) CXL:角膜胶原交联;ECD:角膜内皮细胞密度 1 mmHg=0.133 kPa

Note:(Paired t-test) CXL: corneal collagen cross-linking; ECD: endothelial cell density 1 mmHg=0.133 kPa

术后 5 d 摘去角膜绷带镜时,17 眼上皮完全修复,占 77.27%;4 眼点状上皮脱落,占 22.73%;1 眼轻度上皮缺损,占 4.55%。术后 14 d,所有术眼角膜上皮完全修复。术后 1 个月,4 例 8 眼出现 0.5~2 级 haze,经糖皮质激素冲击治疗后,术后 3 个月复查 haze 均减退或消失,未出现 UCVA 及 BCVA 下降。

眼前节 OCT 检查显示,术后 1 个月 6 例 11 眼在角膜基质 212~336 μm 处查见明显角膜交联分界线,平均深度(285.40±51.61) μm; 术后 3 个月角膜交联分界线逐渐变淡,术后 12 个月角膜交联分界线进一步变浅至不明显(图 2)。

3 讨论

角膜屈光术后的角膜扩张是一种相对罕见的近视手术严重并发症,将导致患者视力严重受损,其发生率为 0.02%~0.60%^[11-12]。隐匿性圆锥角膜、健康角膜变异、高度近视散光、角膜较薄、术后剩余角膜基质床薄、剩余角膜基质厚度/切削角膜基质厚度比值过小、增效手术及眼压过高等已被确定为角膜屈光手术后引发角膜扩张的危险因素^[5,13]。揉眼、年龄较小和怀孕等也可能是继发性角膜扩张的危险因素。不同角膜屈光手术方式的角膜扩张发病率亦不

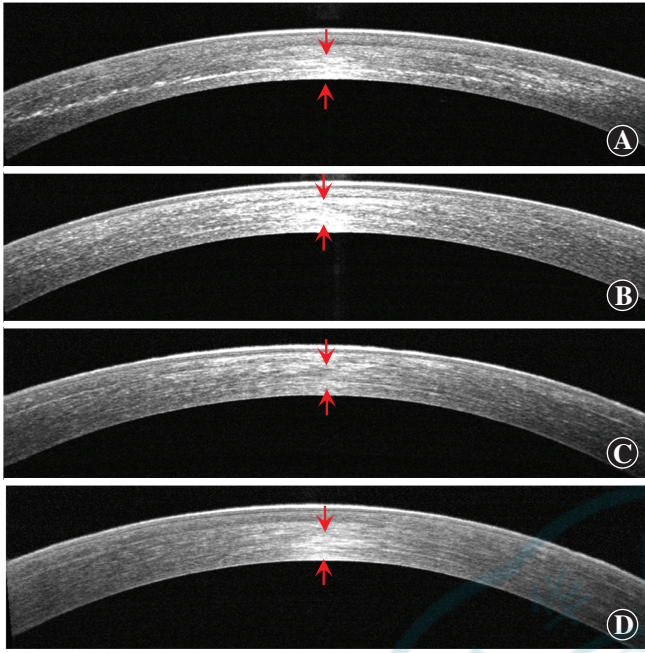


图 2 同一术眼去上皮快速 CXL 术后不同时期前节 OCT 图像
A: 术后 1 个月, 角膜交联分界线较为明显, 深度为 294~324 μm
B: 术后 3 个月, 角膜交联分界线较前变淡 C: 术后 6 个月, 角膜交联分界线隐约可见 D: 术后 12 个月, 角膜交联分界线进一步变淡 红色箭头之间为角膜交联分界线范围

Figure 2 Anterior segment OCT images of one eye in different periods after accelerated epithelium-off CXL A: The corneal demarcation line was obvious with a depth of 294~324 μm one month after surgery B: The corneal demarcation line was lighter 3 months after surgery C: The corneal demarcation line was faintly visible 6 months after surgery D: The corneal demarcation line continued to be lighter 12 months after surgery The region between the red arrows indicated the corneal demarcation line

同, 其中 LASIK 术后的发生率较其他手术方式稍高; SMILE 手术由于具备更小的角膜切口且更好地保留了角膜前部的胶原纤维, 其术后角膜生物力学稳定性优于 LASIK^[14]。近几年也有 SMILE 术后角膜扩张病例的报道^[15-16]。在本研究中, 主要为 LASIK 术后患者发生角膜扩张, 占 86.36%, SMILE 术后角膜扩张患者较少, 占 13.64%, 未见表层术后发生角膜扩张者。

CXL 是一种通过核黄素和紫外线激发诱导角膜胶原纤维交联从而提高角膜生物力学稳定性的手术方式。Wollensak 等^[17]在 2003 年首次将 CXL 用于治疗圆锥角膜。2005 年, Kohlhaas 等^[18]首次应用 CXL 治疗 LASIK 术后角膜扩张, 治疗后患者角膜曲率显著降低, 角膜扩张得到有效控制, 未再进展。目前 CXL 已被广泛应用于进行性圆锥角膜以及近视术后角膜扩张的治疗^[19]; 而快速去上皮 CXL 将辐照度提高, 从而大大缩短手术操作时间^[20]。

本研究发现, 去上皮快速 CXL 术后大部分患者的 UCVA 及 BCVA 得到了不同程度的提高, 柱镜度及 SE 较术前显著下降, 角膜前表面 Kmax、前表面 Km、Sif 亦

显著下降, TCT 稳定无显著变化; 在随访的 1 年期内, 术眼屈光状态及角膜地形图各指标均趋于稳定, 说明去上皮快速 CXL 具有良好的有效性, 能够显著改善患者的屈光状态, 降低角膜曲率, 改善角膜不规则散光, 显著提高术后的 UCVA 及 BCVA, 同时能有效阻止角膜扩张的进展; 这与 Tong 等^[21]报道的 CXL 术后角膜不规则散光显著改善、视力提高的结果一致。

对于 CXL 术后像差的变化, 目前不同研究者得出的结论不尽相同。Greenstein 等^[22]研究发现, CXL 治疗后, 圆锥角膜及角膜扩张患者的高阶像差明显降低, 尤其是彗差得到显著改善。而 Omar 等^[23]对圆锥角膜患者行去上皮快速 CXL, 发现术眼术后球面像差、垂直彗差和三叶草像差均显著降低, 但总像差和总高阶像差改变并不明显。本研究发现, 去上皮快速 CXL 术后总像差、总高阶像差、慧差、三叶草像差、球差均无明显变化, 这一结果可能与本研究样本量较小有关。

角膜交联分界线是核黄素作用深度的重要标志。本研究中, 部分患者于术后 1 个月检测到角膜基质中后 1/3~2/3 处有明显的角膜交联分界线, 深度为 212~336 μm 。Subasinghe 等^[23]研究发现, 角膜交联分界线一般出现在角膜基质中央 300~320 μm 处, 并且中央作用的深度大于周边深度, 因此为避免损伤角膜内皮、晶状体及眼内其他结构, 建议交联时角膜厚度应大于 325 μm 。本研究将纳入角膜厚度设为 400 μm 以上, 保证交联时厚度大于 340 μm , 未发现术后内皮细胞丢失、继发性白内障、皮质类固醇性高血压或继发性青光眼等严重并发症发生, 说明去上皮快速 CXL 手术安全性好。值得注意的是, 去上皮快速 CXL 有发生角膜 haze 的风险。Voulgari 等^[24]报道了 1 例 CXL 治疗双眼 SMILE 术后角膜扩张的 32 岁男性患者, 在治疗后右眼出现严重 haze, 导致远视漂移及散光。本研究中有 8 眼 (占 36.36%) 出现了不同程度的 haze, 一方面由于上皮修复过程中有发生 haze 的风险; 另一方面, 我们观察到出现 haze 患者的角膜交联分界线较未出现 haze 的患者更为明显, 通过皮质类固醇冲击治疗后 haze 逐渐消退, 其角膜交联分界线也逐渐变淡至不明显, 推测术后角膜混浊可能与角膜交联分界线的出现相关。通过糖皮质激素滴眼液点眼治疗后所有患者 haze 均消失, 未出现明显远视漂移及散光加重, 未影响视力, 因此去上皮快速 CXL 术后足量、规则、持续的糖皮质激素点眼是预防 haze 的有效手段^[25]。

目前对于选择去上皮还是跨上皮 CXL 治疗并没有统一的标准。跨上皮交联治疗无需去掉角膜上皮, 术中对角膜的影响更小, 患者术后的反应更轻, 术后恢

复更快。而去上皮更有利于角膜基质对核黄素的吸收,从而增强了角膜胶原的交联强度。Eraslan 等^[26]通过临床对照研究发现,跨上皮快速 CXL 阻止圆锥角膜进展的有效率仅约为去上皮快速 CXL 的 70%。大量研究证实,去上皮较跨上皮快速 CXL 术后角膜曲率下降更明显^[27-28]。黄晓静等^[29]研究发现,去上皮快速 CXL 治疗圆锥角膜后,患者的角膜厚度、泪膜破裂时间与角膜上皮愈合时间均呈负相关,而角膜平均曲率、最小角膜曲率与角膜上皮愈合时间均呈正相关。本研究中观察到大部分患者术后 5 d 角膜上皮完全修复,术后 14 d 所有患者上皮均完全修复。

综上,去上皮快速 CXL 治疗角膜屈光术后的角膜扩张,具有良好的有效性及安全性,能显著提高患者术后视力,改善角膜不规则散光,降低角膜曲率,有效阻止角膜扩张进展,但是术后存在发生 haze 的风险,需要足量、规则地使用糖皮质激素滴眼液以防治 haze。本研究尚存在一定局限性,一方面缺乏角膜生物力学性能方面的检测数据,另一方面受病例数量及随访时间的限制,未来仍需要更大样本量和更长时间的随访对本研究结果进行验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 刘娜:参与设计试验、实施研究、分析解释数据、论文撰写;熊洁:酝酿和设计试验、实施研究、采集整理数据、分析解释数据、论文撰写,对文章的知识性内容作批评性审阅;季红、罗启惠:参与实施研究、论文撰写;周青青、周友惠:采集整理数据

参考文献

- [1] Vestergaard AH, Grauslund J, Ivarsen AR, et al. Efficacy, safety, predictability, contrast sensitivity, and aberrations after femtosecond laser lenticule extraction [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2014, 40 (3): 403-411. DOI: 10.1016/j.jcrs.2013.07.053.
- [2] Miraftab M, Hashemi H, Asgari S. Two-year results of femtosecond assisted LASIK versus PRK for different severity of astigmatism [J]. *J Curr Ophthalmol*, 2018, 30(1): 48-53. DOI: 10.1016/j.joco.2017.09.003.
- [3] Blum M, Lauer AS, Kunert KS, et al. 10-year results of small incision lenticule extraction [J]. *J Refract Surg*, 2019, 35(10): 618-623. DOI: 10.3928/1081597X-20190826-02.
- [4] Ambrósio R Jr. Post-LASIK ectasia: twenty years of a conundrum [J]. *Semin Ophthalmol*, 2019, 34(2): 66-68. DOI: 10.1080/08820538.2019.1569075.
- [5] Giri P, Azar DT. Risk profiles of ectasia after keratorefractive surgery [J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2017, 28(4): 337-342. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000383.
- [6] Larkin D, Chowdhury K, Burr JM, et al. Effect of corneal cross-linking versus standard care on keratoconus progression in young patients: the KERALINK randomized controlled trial [J]. *Ophthalmology*, 2021, 128(11): 1516-1526. DOI: 10.1016/j.ophtha.2021.04.019.
- [7] 贾桂祯,程梦雅,王林农.角膜胶原交联术治疗角膜病的新进展 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2020, 38(3): 245-249. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2020.03.016.
- [8] Jia GZ, Cheng MY, Wang LN. Research advances of corneal collagen cross-linking in the treatment of corneal diseases [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2020, 38(3): 245-249. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2020.03.016.
- [8] Zhang J, Chen T, Wang J, et al. Laser in situ keratomileusis (LASIK) combined with prophylactic corneal cross-linking for correction of myopia: regional analysis of corneal morphology [J]. *Ophthalmol Ther*, 2022, 11(4): 1423-1439. DOI: 10.1007/s40123-022-00510-1.
- [9] Di Y, Mo F, Li Y. Comparison of the clinical outcomes between combined femtosecond laser-assisted in situ keratomileusis and corneal cross linking versus combined small-incision lenticule extraction and corneal cross linking [J/OL]. *J Ophthalmol*, 2022, 2022: 6994355 [2023-01-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35140987/>. DOI: 10.1155/2022/6994355.
- [10] Gomes JA, Tan D, Rapuano CJ, et al. Global consensus on keratoconus and ectatic diseases [J]. *Cornea*, 2015, 34(4): 359-369. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000408.
- [11] Bohac M, Koncarevic M, Pasalic A, et al. Incidence and clinical characteristics of post LASIK ectasia: a review of over 30,000 LASIK cases [J]. *Semin Ophthalmol*, 2018, 33(7-8): 869-877. DOI: 10.1080/08820538.2018.1539183.
- [12] Kohlhaas M. Iatrogenic keratectasia: a review [J]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2015, 232(6): 765-772. DOI: 10.1055/s-0035-1545737.
- [13] Winkler von Mohrenfels C, Salgado JP, Khoramnia R. Keratectasia after refractive surgery [J]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2011, 228(8): 704-711. DOI: 10.1055/s-0029-1245754.
- [14] Sinha Roy A, Dupps WJ Jr, Roberts CJ. Comparison of biomechanical effects of small-incision lenticule extraction and laser in situ keratomileusis: finite-element analysis [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2014, 40(6): 971-980. DOI: 10.1016/j.jcrs.2013.08.065.
- [15] Sachdev G, Sachdev MS, Sachdev R, et al. Unilateral corneal ectasia following small-incision lenticule extraction [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2015, 41(9): 2014-2018. DOI: 10.1016/j.jcrs.2015.08.006.
- [16] Wang Y, Cui C, Li Z, et al. Corneal ectasia 6.5 months after small-incision lenticule extraction [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2015, 41(5): 1100-1106. DOI: 10.1016/j.jcrs.2015.04.001.
- [17] Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus [J]. *Am J Ophthalmol*, 2003, 135(5): 620-627. DOI: 10.1016/s0002-9394(02)02220-1.
- [18] Kohlhaas M, Spoerl E, Speck A, et al. A new treatment of keratectasia after LASIK by using collagen with riboflavin/UVA light cross-linking [J]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2005, 222(5): 430-436. DOI: 10.1055/s-2005-857950.
- [19] 李彩虹,赵宏,贾博,等.快速去上皮角膜胶原交联术治疗青少年圆锥角膜 1 年疗效分析 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2021, 39(3): 233-237. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20190313-00113.
- [19] Li CH, Zhao H, Jia B, et al. One-year clinical results of accelerated epithelium-off corneal collagen cross-linking for teenagers with keratoconus [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2021, 39(3): 233-237. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20190313-00113.
- [20] Belin MW, Lim L, Rajpal RK, et al. Corneal cross-linking: current USA status; report from the Cornea Society [J]. *Cornea*, 2018, 37(10): 1218-1225. DOI: 10.1097/ICO.0000000000001707.
- [21] Tong JY, Viswanathan D, Hodge C, et al. Corneal collagen crosslinking for post-LASIK ectasia: an Australian study [J]. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*, 2017, 6(3): 228-232. DOI: 10.22608/APO.2016197.
- [22] Greenstein SA, Fry KL, Hersh MJ, et al. Higher-order aberrations after corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2012, 38(2): 292-302. DOI: 10.1016/j.jcrs.2011.08.041.
- [23] Omar I, Zein HA. Accelerated epithelium-off corneal collagen cross-linking for keratoconus: 12-month results [J]. *Clin Ophthalmol*, 2019, 13: 2385-2394. DOI: 10.2147/OPHT.S232118.
- [24] Voulgari N, Mikropoulos D, Kontadakis GA, et al. Corneal scarring and hyperopic shift after corneal cross-linking for corneal ectasia after SMILE [J]. *J Refract Surg*, 2018, 34(11): 779-782. DOI: 10.3928/1081597X-20180921-01.
- [25] Knutsson KA, Genovese PN, Paganoni G, et al. Evaluation of a post-operative therapy protocol after epithelium-off corneal cross-linking in patients affected by keratoconus [J/OL]. *J Clin Med*, 2022, 11(23): 7093 [2023-01-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36498668>. DOI: 10.3390/jcm11237093.
- [26] Eraslan M, Toker E, Cerman E, et al. Efficacy of epithelium-off and epithelium-on corneal collagen cross-linking in pediatric keratoconus [J]. *Eye Contact Lens*, 2017, 43(3): 155-161. DOI: 10.1097/ICL.0000000000000255.
- [27] Yuksel E, Cubuk MO, Yalcin NG. Accelerated epithelium-on or accelerated epithelium-off corneal collagen cross-linking: contralateral comparison study [J]. *Taiwan J Ophthalmol*, 2020, 10(1): 37-44. DOI: 10.4103/tjo.tjo_11_19.
- [28] Rush SW, Rush RB. Epithelium-off versus transepithelial corneal collagen crosslinking for progressive corneal ectasia: a randomised and controlled trial [J]. *Br J Ophthalmol*, 2017, 101(4): 503-508. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2016-308914.
- [29] 黄晓静,史沛艳,江音,等.去上皮角膜胶原交联术治疗圆锥角膜后影响角膜上皮愈合的相关因素分析 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2017, 35(8): 732-736. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.08.014.
- [29] Huang XJ, Shi PY, Jiang Y, et al. Affecting factors of corneal epithelial healing following de-epithelized corneal collagen cross linking in keratoconus patients [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2017, 35(8): 732-736. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.08.014.

(收稿日期:2022-07-30 修回日期:2023-01-18)

(本文编辑:张宇)

