

Trans-PRK 联合预防性快速 CXL 矫正薄角膜或角膜形态欠规则屈光不正的疗效及安全性

张林丽¹ 狄宇² 李莹² 邓洪莉¹ 任燕¹ 王璐¹

¹包头朝聚眼科医院, 包头 014060; ²中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院眼科, 北京 100730

通信作者: 李莹, Email: liyingpumch@126.com

【摘要】 目的 评估经上皮准分子激光屈光性角膜切削术 (Trans-PRK) 联合预防性快速角膜交联术 (CXL) 矫正薄角膜或角膜形态欠规则 (除外圆锥角膜) 屈光不正的疗效及安全性。方法 采用系列病例观察研究方法, 纳入 2017 年 8 月至 2018 年 7 月于包头朝聚眼科医院诊断为薄角膜或角膜形态欠规则并行 Trans-PRK 联合预防性 CXL 手术的近视患者 55 例 55 眼, 所有患者均取右眼数据进行分析。术前、术后 1 周及术后 1、3、6、12 个月采用国际标准视力表检测术眼裸眼远视力 (UDVA); 采用电脑验光和综合验光检测屈光度。术前及术后 3、6、12 个月采用 Pentacam 眼前节分析仪检查角膜形态; 术前及术后 1、3、6、12 个月采用非接触式眼压计测量眼压。记录术后并发症发生情况。结果 术前、术后 1 周及术后 1、3、6 和 12 个月术眼 UDVA (LogMAR 视力) 分别为 0.52 (0.55, 0.78)、0.22 (0.12, 0.17)、0.10 (0.04, 0.07)、0.00 (-0.04, -0.16)、-0.08 (-0.05, -0.03)、-0.08 (-0.06, -0.04), 总体比较差异有统计学意义 ($Z=249.44, P<0.001$), 其中术后各时间点 UDVA 均较术前提高, 术后 3、6 和 12 个月术眼 UDVA 较术后 1 周和 1 个月明显改善, 差异均有统计学意义 (均 $P<0.001$)。术眼术后各时间点球镜度较术前均明显下降, 术后 1、3、6 和 12 个月术眼球镜度低于术后 1 周, 术后 12 个月术眼球镜度低于术后 3 和 6 个月, 差异均有统计学意义 (均 $P<0.001$)。术后 1、3、6 和 12 个月术眼柱镜度低于术前和术后 1 周, 差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$)。术眼术后等效球镜度随时间延长逐渐下降, 趋于正视状态; 术后各时间点术眼等效球镜度低于术前, 术后 1、3、6 和 12 个月术眼等效球镜度低于术后 1 周, 术后 12 个月低于术后 3 和 6 个月, 差异均有统计学意义 (均 $P<0.001$)。术后 3、6 及 12 个月术眼角膜 K1 值、K2 值均明显低于术前, 差异均有统计学意义 (均 $P<0.001$), 术后 3 个月角膜 K1 值、K2 值趋于稳定。术后 3、6、12 个月术眼眼压均显著低于术前, 术后 6 和 12 个月术眼眼压低于术后 1 和 3 个月, 差异均有统计学意义 (均 $P<0.001$)。术后 1 周 1 眼出现 0.5 级角膜上皮雾状混浊, 于术后 1 个月角膜自行恢复透明。结论 Trans-PRK 联合预防性快速 CXL 手术矫治合并薄角膜或角膜形态欠规则的 (除外圆锥角膜) 屈光不正眼具有良好的有效性、稳定性及安全性。

【关键词】 屈光不正; 角膜激光手术; 角膜交联术; 经上皮准分子激光屈光性角膜切削术; 疗效; 安全性

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20220926-00455

Efficacy and safety of transepithelial photorefractive keratectomy combined with accelerated corneal cross-linking for refractive error in thin or irregular cornea

Zhang Linli¹, Di Yu², Li Ying², Deng Hongli¹, Ren Yan¹, Wang Lu¹

¹Baotou Chaoju Ophthalmic Hospital, Baotou 014060, China; ²Department of Ophthalmology, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Corresponding author: Li Ying, Email: liyingpumch@126.com

【Abstract】 **Objective** To evaluate the efficacy and safety of transepithelial photorefractive keratectomy (Trans-PRK) combined with accelerated corneal cross-linking (CXL) for refractive error in patients with thin or irregular corneas, excluding keratoconus. **Methods** An observational case series study was performed. Fifty-five right eyes of 55 myopic patients diagnosed with thin or irregular corneas, who underwent Trans-PRK combined with prophylactic CXL surgery, were included at Baotou Chaoju Eye Ophthalmic Hospital from August 2017 to July 2018.

Uncorrected distance visual acuity (UDVA) of the operated eye was measured using international standard visual

acuity charts, and refractive diopters were measured by computer and comprehensive refraction before surgery and at 1 week, 1, 3, 6, and 12 months after surgery. Corneal morphology was assessed with the Pentacam anterior segment analyzer before surgery and at 3, 6, and 12 months after surgery. Intraocular pressure (IOP) was measured with a non-contact tonometer before surgery and at 1, 3, 6, and 12 months after surgery. The incidence of postoperative complications was recorded. This study adhered to the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the Ethics Committee of Baotou Chaoju Ophthalmic Hospital (No. btcj-u-1). Written informed consent was obtained from each subject. **Results** Preoperative, 1-week, 1-, 3-, 6-, and 12-month postoperative UDVA (LogMAR) were 0.52(0.55, 0.78), 0.22(0.12, 0.17), 0.10(0.04, 0.07), 0.00(-0.04, -0.16), -0.08(-0.05, -0.03) and -0.08(-0.06, -0.04), respectively, showing a statistically significant overall difference ($Z = 249.44, P < 0.001$). UDVA at each postoperative time point was improved compared to preoperative, and UDVA at 3, 6, and 12 months postoperatively was significantly improved compared to 1 week and 1 month postoperatively (all at $P < 0.001$). The spherical diopter at each postoperative time point decreased significantly compared to preoperative, with the spherical diopter at 1, 3, 6, and 12 months postoperatively being lower than that at 1 week postoperatively, and the 12-month postoperative spherical diopter being lower than that at 3 and 6 months postoperatively, showing statistically significant differences (all at $P < 0.001$). The cylindrical degree at 1, 3, 6, and 12 months postoperatively was lower than that at preoperative and 1 week postoperatively, with statistically significant differences (all at $P < 0.05$). After the operation, the spherical equivalent of the operated eye gradually decreased with time, tending toward emmetropia. The spherical equivalent at each postoperative time point decreased compared to preoperative, with the spherical equivalent at 1, 3, 6, and 12 months postoperatively being lower than that at 1 week postoperatively, and the spherical equivalent at 12 months postoperatively being lower than that at 3 and 6 months postoperatively, showing statistically significant differences (all at $P < 0.001$). The corneal K1 and K2 values at 3, 6, and 12 months postoperatively were significantly lower than preoperatively (all at $P < 0.001$), and the corneal K1 and K2 values at 3 months postoperatively tended to stabilize. The IOP of the operated eye at 3, 6, and 12 months postoperatively was significantly lower than preoperatively, and the IOP at 6 and 12 months postoperatively was lower than that at 1 and 3 months postoperatively, with statistically significant differences (all at $P < 0.001$). One eye developed grade 0.5 corneal haze at 1 week postoperatively, which spontaneously resolved to transparency at 1 month postoperatively. **Conclusions** Trans-PRK combined with accelerated CXL has good efficacy, stability and safety for refractive error patients with thin or irregular corneas, except for keratoconus.

[**Key words**] Refractive error; Corneal surgery, laser; Corneal cross-linking; Transepithelial photorefractive keratectomy; Treatment outcome; Safety

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20220926-00455

角膜屈光手术是矫正屈光不正安全有效的方式,其主要术式包括经上皮准分子激光屈光性角膜切削术(transepithelial photorefractive keratectomy, Trans-PRK)、飞秒激光辅助准分子激光角膜原位磨镶术(femtosecond laser-assisted laser in-situ keratomileusis, FS-LASIK)及全飞秒激光小切口角膜基质透镜取出术(small incision lenticule extraction, SMILE)。其中,Trans-PRK 具有无需制作角膜瓣、无需负压吸引、无切口、零接触等优点,为一些因角膜较薄、高度近视而无法进行基质层角膜屈光手术的患者带来了福音。角膜扩张是角膜屈光手术的一种严重并发症,其主要与角膜薄、屈光度数高、术前角膜形态欠规则但尚不能诊断圆锥角膜等危险因素有关^[1-2]。角膜屈光手术因切削角膜组织导致角膜生物力学下降,而角膜交联术(corneal cross-linking, CXL)可应用核黄素在紫外线 A

作用下,诱导相邻的胶原纤维发生化学交联反应,形成新的共价连接键,增加角膜基质的机械强度和抵抗角膜扩张的能力。目前已有研究采用 CXL 治疗圆锥角膜及角膜屈光术后角膜扩张性疾疾病^[3-6]。角膜屈光手术联合 CXL 可降低术后角膜扩张和屈光回退的风险^[7-10],但目前仅有少量关于 Trans-PRK 联合快速 CXL 矫治屈光不正的研究^[11-12]。本研究拟通过分析 Trans-PRK 联合预防性快速 CXL 手术前后患者视力、屈光状态、角膜曲率的变化特点,评估该技术式矫治角膜薄或角膜形态欠规则(除外圆锥角膜)屈光不正的临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用系列病例观察研究方法,纳入 2017 年 8 月至

2018 年 7 月于包头朝聚眼科医院诊断为薄角膜或角膜形态欠规则并行 Trans-PRK 联合 CXL 的近视患者 55 例 55 眼,其中男 33 例,女 22 例;年龄 18~31 岁。均纳入患者右眼数据进行分析。受试眼平均裸眼远视力(uncorrected distance visual acuity, UDVA)(LogMAR 视力)为 0.520(0.550, 0.780),矫正远视力(corrected distance visual acuity, CDVA)(LogMAR 视力)为 0.000(-0.001, 0.004);角膜厚度平均为 514.00(511.54, 526.39) μm ;等效球镜度 > -6.00 D 者 9 眼,占 16.36%; $> -3.00 \sim -6.00$ D 者 38 眼,占 69.09%; ≤ -3.00 D 者 8 眼,占 14.55%。纳入标准:(1)年龄 ≥ 18 岁;(2)球镜度 ≤ -8.00 D,柱镜度 ≤ 6.00 D;(3)屈光状态基本稳定 2 年以上(每年近视屈光度数增长 ≤ 0.50 D);(4)角膜地形图显示角膜下方与上方平均屈光度绝对差值(I-S 值) ≥ 1 D;(5)中央角膜厚度 < 480 μm 。需同时满足(1)~(3),并满足(4)或(5)中的 1 条即建议采取联合手术。排除标准:(1)远视或混合散光者;(2)预估术后角膜最薄点厚度 < 360 μm 者;(3)疑似或确诊圆锥角膜者;(4)严重眼部疾病患者,如白内障、青光眼、角膜内皮变性、颗粒状角膜变性、严重干眼、眼底出血、视网膜脱离等;(5)有瘢痕体质、糖尿病、胶原病、免疫系统疾病等影响角膜伤口愈合者;(6)正在服药期的精神类疾病患者;(7)处于哺乳期、孕期的患者。本研究遵循《赫尔辛基宣言》,研究方案经包头朝聚眼科医院伦理委员会审核批准(批文号:btej-u-1),所有患者均了解本研究方案及目的,自愿签署手术知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 眼部检查 所有患者术前均进行眼部常规检查,采用国际标准视力表检测术眼 UDVA 和 CDVA,并将其转化为 LogMAR 视力;采用电脑验光和综合验光检测屈光度;采用 Pentacam 眼前节分析仪(德国 Oculus 公司)行角膜地形图分析;眼表相关检查包括泪膜破裂时间和泪液分泌试验;采用非接触式眼压计测量眼压;采用裂隙灯显微镜检查眼前节情况;采用检眼镜行扩瞳后眼底检查。

1.2.2 Trans-PRK 联合预防性快速 CXL 术前双眼局部用左氧氟沙星滴眼液 3 d,每天 4 次。所有手术均由同一位医生完成。术眼进行常规冲洗、消毒、表面麻醉,开睑器开睑。Trans-PRK 采用 AMARIS 500 准分子激光(德国 Schwind 公司)一步消融角膜上皮和基质,光学区直径 6.3~6.5 mm。激光角膜切削完成后,采用 0.1%核黄素浸泡角膜基质 90 s,用冷藏的平衡盐溶液(balanced salt solution, BSS)冲洗角膜激光切

剖面,采用 KXL 系统(美国 Averdro 公司)紫外线连续照射角膜 76 s,照射参数:30 mW/cm^2 ,总能量 2.3 J/cm^2 。术毕,佩戴治疗性角膜接触镜,采用妥布霉素地塞米松滴眼液点眼 4 次。

1.2.3 术后随访及用药 术后采用左氧氟沙星滴眼液点眼,每日 6 次,连续 7 d;采用 0.1%氟米龙滴眼液点眼,每日 4 次,每月递减每日点眼次数 1 次,连续点眼 3 个月;采用 0.3%玻璃酸钠滴眼液点眼,每日 6 次,连续 3 个月。所有术眼均随访 12 个月。分别于术后 1、3、5 d 在裂隙灯显微镜下观察角膜恢复情况,角膜上皮恢复良好者于术后第 5 天摘除角膜接触镜。分别于术后 1 周及 1、3、6、12 个月记录术眼 UDVA、角膜情况、屈光度、角膜地形图参数、眼压及术眼术后并发症发生情况。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 23.0 统计学软件进行统计分析。计量资料数据经 Shapiro-Wilk 检验证实不符合正态分布,以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,术前及术后各时间点相应指标总体差异比较采用 Friedman M 检验,两两比较采用 Wilcoxon 秩和检验。采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 手术前后不同时间点 UDVA 及屈光状态比较

手术前后不同时间点 UDVA 总体比较差异有统计学意义($Z = 249.44, P < 0.001$),其中术后各时间点 UDVA 均较术前提高,术后 3、6 和 12 个月术眼 UDVA 较术后 1 周和 1 个月明显改善,差异均有统计学意义(均 $P < 0.001$)(表 1)。术后 3~12 个月术眼 UDVA 趋于稳定,术后 12 个月 UDVA $\geq 20/20$ 者 55 眼,占 100%;UDVA $\geq 20/16$ 者 45 眼,占 82%。

术眼手术前后不同时间点球镜度、柱镜度和等效球镜度总体比较差异均有统计学意义($Z = 223.22, 187.60, 210.76$,均 $P < 0.001$),其中术眼术后球镜度较术前均明显下降,术后 1、3、6 和 12 个月术眼球镜度低于术后 1 周,术后 12 个月术眼球镜度低于术后 3 和 6 个月,差异均有统计学意义(均 $P < 0.001$)。术后 1、3、6 和 12 个月术眼柱镜度低于术前和术后 1 周,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。术后 12 个月有 3 眼残留少量的散光度数,分别为 0.18、0.25 及 0.88 D。术眼术后等效球镜度随时间延长逐渐下降,趋于正视状态。术后 1 周及 1、3、6、12 个月术眼等效球镜度低于术前,术后 1、3、6 和 12 个月术眼等效球镜度低于术后 1 周,术后 12 个月低于术后 3 和 6 个月,差异均有统计学意义(均 $P < 0.001$)(表 1)。

2.2 手术前后不同时间点眼压和角膜曲率比较

术眼手术前后不同时间点眼压及角膜 K1、K2 值总体比较差异均有统计学意义 ($Z = 125.48, 74.06, 78.99$, 均 $P < 0.001$), 其中术后 3、6、12 个月术眼眼压、K1 和 K2 值均显著低于术前, 术后 6 和 12 个月术眼眼压低于术后 1 和 3 个月, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.001$); 手术后 3 个月 K1 值和 K2 值趋于稳定 (表 2)。

2.3 术后并发症

术后 1 周出现 0.5 级角膜上皮雾状混浊 (haze) 者 1 眼, 于术后 1 个月角膜自行恢复透明。未见其他严重并发症发生。

3 讨论

Trans-PRK 具有无接触、无切口、一步完成、术后角膜生物力学和视觉质量好的优点, 已逐渐替代了传

统的激光光学角膜切削术 (photo refractive keratectomy, PRK) 和准分子激光上皮下角膜磨镶术 (laser-assisted subepithelial keratomileusis, LASEK)。CXL 可增加角膜硬度, 防止角膜屈光手术带来的角膜生物力学特性变弱问题, 降低术后角膜扩张风险。已有研究证实角膜屈光手术联合 CXL 具有较好的安全性和有效性^[13-15], 这为拟接受角膜屈光手术的薄角膜或角膜形态异常 (除外圆锥角膜) 患者提供了手术机会。此类研究并非仅局限于 FS-LASIK 或 SMILE 联合 CXL 术式, 也有相关研究对表层角膜切削术联合 CXL 的手术效果进行探讨。Sachdev 等^[16] 纳入合并薄角膜或角膜地形图异常的屈光不正患者 109 眼, 结果发现 PRK 联合 CXL 术后 1 年仍有较好的安全性、有效性及稳定性。此外, Mohammadpour 等^[15] 采用 PRK 联合 CXL 矫治屈光不正的 3 年临床随访结果亦得出相同结

表 1 手术前后不同时间点 UDVA 及屈光状态比较 [$M(Q_1, Q_3)$]

Table 1 Comparison of UDVA and refractive status at different time points between before and after surgery [$M(Q_1, Q_3)$]

时间	眼数	UDVA	球镜度 (D)	柱镜度 (D)	等效球镜度 (D)
术前	55	0.52 (0.55, 0.78)	-4.00 (-4.56, -3.66)	-0.75 (-1.12, -0.69)	-4.25 (-5.02, -4.11)
术后 1 周	55	0.22 (0.12, 0.17) ^a	0.65 (0.60, 0.68) ^a	-0.25 (-0.24, -0.19)	0.58 (0.49, 0.58) ^a
术后 1 个月	55	0.10 (0.04, 0.07) ^a	0.34 (0.29, 0.39) ^{ab}	0.00 (-0.12, -0.05) ^{ab}	0.30 (0.26, 0.35) ^{ab}
术后 3 个月	55	0.00 (-0.04, -0.16) ^{abc}	0.26 (0.25, 0.32) ^{ab}	0.00 (-0.04, 0.00) ^{ab}	0.25 (0.24, 0.31) ^{ab}
术后 6 个月	55	-0.08 (-0.05, -0.03) ^{abc}	0.28 (0.28, 0.34) ^{ab}	0.00 (-0.07, -0.01) ^{ab}	0.27 (0.25, 0.33) ^{ab}
术后 12 个月	55	-0.08 (-0.06, -0.04) ^{abc}	0.00 (-0.01, 0.05) ^{abcde}	0.00 (0.00, 0.02) ^{ab}	0.00 (-0.01, 0.06) ^{abcd}
Z 值		249.44	223.22	187.60	210.76
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: 与各自术前值比较, ^a $P < 0.05$; 与各自术后 1 周比较, ^b $P < 0.05$; 与各自术后 1 个月比较, ^c $P < 0.05$; 与各自术后 3 个月比较, ^d $P < 0.05$; 与各自术后 6 个月比较, ^e $P < 0.05$ (Friedman M 检验, Wilcoxon 秩和检验) UDVA: 裸眼远视力

Note: Compared with respective preoperative, ^a $P < 0.05$; compared with respective 1-week postoperative, ^b $P < 0.05$; compared with respective 1-month postoperative, ^c $P < 0.05$; compared with respective 3-month postoperative, ^d $P < 0.05$; compared with respective 6-month postoperative, ^e $P < 0.05$ (Friedman M test, Wilcoxon rank sum test) UDVA: uncorrected distance visual acuity

表 2 手术前后不同时间点眼压及角膜曲率比较 [$M(Q_1, Q_3)$]

Table 2 Comparison of intraocular pressure and corneal curvature at different time points between before and after surgery [$M(Q_1, Q_3)$]

时间	眼数	眼压 (mmHg)	K1 值 (D)	K2 值 (D)
术前	55	17.00 (16.07, 17.20)	43.14 (42.73, 43.57)	44.39 (43.67, 44.60)
术后 1 个月	55	15.00 (14.74, 16.02)	-	-
术后 3 个月	55	15.00 (13.88, 15.31) ^a	39.08 (38.74, 39.81) ^a	40.29 (39.72, 40.96) ^a
术后 6 个月	55	13.00 (12.82, 14.13) ^{abc}	39.60 (39.08, 40.18) ^a	40.39 (39.94, 41.12) ^a
术后 12 个月	55	13.00 (12.16, 13.25) ^{abc}	39.93 (39.19, 40.53) ^a	40.54 (40.11, 41.53) ^a
Z 值		125.48	74.06	78.99
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注: 与各自术前值比较, ^a $P < 0.05$; 与各自术后 1 个月比较, ^b $P < 0.05$; 与各自术后 3 个月比较, ^c $P < 0.05$ (Friedman M 检验, Wilcoxon 秩和检验) -: 未测量 1 mmHg = 0.133 kPa

Note: Compared with respective preoperative, ^a $P < 0.05$; compared with respective 1-month postoperative, ^b $P < 0.05$; compared with respective 3-month postoperative, ^c $P < 0.05$ (Friedman M test, Wilcoxon rank sum test) -: unmeasured 1 mmHg = 0.133 kPa

论,可见表层角膜切削术联合 CXL 可用于存在角膜屈光手术后角膜扩张高风险人群的近视矫正。Kanellopoulos^[13]提出,LASIK 联合 CXL 是降低角膜屈光手术后屈光回退及角膜扩张的有效方法。Kanellopoulos 等^[17]及郑燕等^[18]进一步将该术式与 LASIK 手术的临床效果进行比较,结果提示 LASIK 联合 CXL 术后的屈光度及角膜曲率稳定性较好。Kanellopoulos 等^[8]进行的 2 年随访研究结果与上述研究结果相同。Brar 等^[19]将 SMILE 联合 CXL 手术与 SMILE 手术进行比较,结果提示二者的视力预后相似,且具有相同的有效性和安全性,但此研究中 SMILE 联合 CXL 手术主要矫治具有角膜屈光手术后角膜扩张风险的近视患者,而单纯 SMILE 手术矫治部分正常近视患者,间接说明 SMILE 联合 CXL 在角膜基质手术适应证上的优势。

近年来,全激光 Trans-PRK 逐渐成为表层手术的主流术式,但其联合 CXL 的相关研究甚少。本研究对 Trans-PRK 联合预防性快速 CXL 矫正屈光不正的临床效果进行分析,为相关临床工作提供参考依据。本研究纳入的患者和术眼特点包括:(1)年龄偏小者占比较高,角膜屈光度及角膜曲率仍存在变化的可能,容易出现屈光回退或再度近视;(2)主要纳入角膜偏薄或角膜屈光手术后具有角膜扩张风险的人群,如近视度数高或角膜形态欠规则(I-S 值 ≥ 1 D,除外圆锥角膜);(3)患者因自身眼部条件或者特殊职业需求考虑选择表层 Trans-PRK。Trans-PRK 和预防性快速 CXL 都是安全的,但 Trans-PRK 术后有一定比例的 haze 发生,而快速 CXL 也可以激惹角膜基质细胞活性增高,胶原重新排列,进而加剧术后 haze 的发生。本研究对上述类型患者选择 Trans-PRK 联合预防性 CXL,一方面可减少术后角膜扩张风险,另一方面可维持术后屈光度的相对稳定,然而术后是否会增加 haze 发生比例、是否能维持屈光状态稳定及角膜安全也正是本研究的关键所在。本研究结果显示,Trans-PRK 联合预防性 CXL 具有以下特点:(1)有效性 本研究发现联合快速 CXL 术后 1 个月 UDVA 较术后 1 周明显提高,主要与 CXL 增强角膜上皮与基质间的结构重塑有关。此外有研究发现,角膜屈光手术联合 CXL 术后早期为远视屈光状态,长期随访结果表明患者可获得较好的视力预后^[20]。本研究中所有患者术后 UDVA 较术前明显改善,术后 3~12 个月 UDVA 趋于稳定,术后 12 个月屈光状态为正视,所有术眼 UDVA $\geq 20/20$ 。(2)安全性 角膜曲率是术后观察角膜形态变化和稳定性的重要指标,本研究显示术后角膜曲率较术前明

显下降,术后 3 个月开始稳定,术后 1 年所有术眼未见发生角膜扩张和圆锥角膜。(3)稳定性 屈光度早期为低度远视,后逐渐趋于正视并保持稳定,一方面可能与患者术前等效球镜度偏低有关,另一方面可能与联合 CXL 导致角膜曲率下降有关,但术后 12 个月角膜屈光状态和角膜曲率与术后 6 个月相比无明显变化,说明其稳定性较好。(4)并发症少 仅 1 眼于术后 1 周出现 0.5 级 haze,术后 1 个月自行恢复透明,其他术眼在随访各时间点均未见明显并发症发生。

Haze 是由角膜损伤后修复反应造成角膜基质细胞激活,细胞外基质增多,新生胶原排列紊乱所致,可导致角膜透明性下降、屈光回退和角膜不规则性增加,影响手术的可预测性和稳定性,是角膜表面切削手术常见的并发症,发生率与角膜切削深度呈正相关^[21]。本研究中 98% 的术眼未见 haze 发生,分析其主要原因包括:(1)激光一步法消融 Trans-PRK 手术过程中使用准分子激光消融角膜上皮,避免机械或乙醇对角膜上皮和基质细胞的刺激。Hyun 等^[22]对 LASEK 联合 CXL 进行观察发现术后 haze 发生率为 25%,与乙醇分离角膜上皮有关。Aslanides 等^[23]提出快速 CXL 与 0.02% 丝裂霉素对角膜成纤维细胞发挥相同的作用,其促进角膜基质细胞凋亡,使角膜表面愈合过程中活跃的成纤维细胞减少,可有效减少 haze 的形成。(2)术中冰水冲洗 本研究在进行准分子激光和紫外光照射时用冷藏 BSS 对切削面进行充分冲洗,以减少局部热量和细胞活化。Zhang 等^[24]报道术中使用冰水可减少 haze 发生。(3)角膜表层成纤维细胞少 本研究中 CXL 紫外线照射参数为 30 mW/cm²,连续照射 76 s,总照射能量为 2.3 J/cm²,仅 1 眼术后 1 周出现 0.5 级 haze,术后 1 个月角膜自行恢复透明,预后良好。Haze 形成与 CXL 具体照射能量的高低和照射时间长短相关。既往报道中 CXL 使用的总能量范围在 1.8~5.4 J/cm²,而多数研究认为总能量为 2.7 J/cm² 具有较好的安全性和可耐受性^[17,25]。Wu 等^[26]的研究中 FS-LASIK 联合快速 CXL 紫外线照射参数为 30 mW/cm²,连续照射 90 s,照射总能量为 2.7 J/cm²,随诊 6 及 12 个月均未见 haze 发生,且角膜形态变化与单纯 FS-LASIK 相似。Sachdev 等^[25]在行 PRK 联合 CXL 手术矫治近视的研究中所用紫外线照射总能量亦为 2.7 J/cm²,术后 16% (9/55) 患者出现浅层 haze,术后 6 个月 haze 消失。

本研究存在一定局限性。首先,本研究纳入样本量较少,仍需进行合理样本量、前瞻性、多中心研究验证结果。其次,由于本研究 Trans-PRK 联合快速 CXL

主要对角膜偏薄或角膜地形图异常的近视人群进行矫治,若设立对照组可能增加术后角膜膨隆风险,给患者带来不良后果,故基于伦理问题未设立对照组。今后仍需选择合理的研究设计方法,纳入 Trans-PRK 对照组,以更好地对手术效果进行评估。最后,由于本研究主要目的为评估 Trans-PRK 联合快速 CXL 的疗效及安全性,故未对角膜生物力学指标进行评估,需进一步研究。

综上,本研究采用 Trans-PRK 联合快速 CXL 法对角膜薄或角膜形态欠规则(排除圆锥角膜)患者进行屈光矫治并进行了 1 年的随访,结果证实该手术能够达到预期屈光度和维持角膜各层组织创伤愈合的稳定,提示 Trans-PRK 联合 CXL 在上述类型患者中应用的可行性,具有术后屈光度和角膜曲率稳定、屈光度回退少、haze 等并发症发生少和可预防角膜扩张的特点,证实该术式具有良好的有效性、稳定性及安全性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 张林丽:参与研究选题、研究对象收集、数据分析、文章撰写;狄宇:参与研究选题、数据分析、文章撰写;李莹:参与选题、研究设计、数据审核、论文智力性内容修改及定稿;邓洪莉、任燕、王璐:参与数据收集及分析

参考文献

- [1] Randleman JB, Woodward M, Lynn MJ, et al. Risk assessment for ectasia after corneal refractive surgery [J]. *Ophthalmology*, 2008, 115(1): 37-50. DOI:10.1016/j.ophtha.2007.03.073.
- [2] Soundarya B, Sachdev GS, Ramamurthy S, et al. Ectasia after keratorefractive surgery: analysis of risk factors and treatment outcomes in the Indian population [J]. *Indian J Ophthalmol*, 2020, 68(6): 1028-1031. DOI:10.4103/ijoo.IJO_1580_19.
- [3] Spoerl E, Huhle M, Seiler T. Induction of cross-links in corneal tissue [J]. *Exp Eye Res*, 1998, 66(1): 97-103. DOI:10.1006/exer.1997.0410.
- [4] 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.
- [5] Yildirim A, Cakir H, Kara N, et al. Corneal collagen crosslinking for ectasia after laser in situ keratomileusis; long-term results [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2014, 40(10): 1591-1596. DOI:10.1016/j.jcrs.2014.01.042.
- [6] Sharif W, Ali ZR, Sharif K. Long term efficacy and stability of corneal collagen cross linking for post-LASIK ectasia; an average of 80mo follow-up [J]. *Int J Ophthalmol*, 2019, 12(2): 333-337. DOI:10.18240/ijoo.2019.02.22.
- [7] Kohnen T, Lwowski C, Hemkepler E, et al. Comparison of femto-LASIK with combined accelerated cross-linking to femto-LASIK in high myopic eyes; a prospective randomized trial [J]. *Am J Ophthalmol*, 2020, 211: 42-55. DOI:10.1016/j.ajo.2019.10.024.
- [8] Kanellopoulos AJ, Asimellis G. Combined laser in situ keratomileusis and prophylactic high-fluence corneal collagen crosslinking for high myopia: two-year safety and efficacy [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2015, 41(7): 1426-1433. DOI:10.1016/j.jcrs.2014.10.045.
- [9] Osman IM, Helaly HA, Abou Shousha M, et al. Corneal safety and stability in cases of small incision lenticule extraction with collagen cross-linking (SMILE Xtra) [J]. *J Ophthalmol*, 2019, 2019: 6808062 [2023-10-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31098325/>. DOI:10.1155/2019/6808062.
- [10] 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]. *J Ophthalmol*, 2022, 2022: 6994355 [2023-10-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35140987/>. DOI:10.1155/2022/6994355.
- [11] Lee H, Yong Kang DS, Ha BJ, et al. Comparison of outcomes between combined transepithelial photorefractive keratectomy with and without accelerated corneal collagen cross-linking; a 1-year study [J]. *Cornea*, 2017, 36(10): 1213-1220. DOI:10.1097/ICO.0000000000001308.
- [12] Gaeckle HC. Early clinical outcomes and comparison between trans-PRK and PRK, regarding refractive outcome, wound healing, pain intensity and visual recovery time in a real-world setup [J]. *BMC Ophthalmol*, 2021, 21(1): 181 [2023-10-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33863311/>. DOI:10.1186/s12886-021-01941-3.
- [13] 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]. *Clin Ophthalmol*, 2012, 6: 1125-1130. DOI:10.2147/OPHTH.S31256.
- [14] Ganesh S, Brar S. Clinical outcomes of small incision lenticule extraction with accelerated cross-linking (ReLEx SMILE Xtra) in patients with thin corneas and borderline topography [J]. *J Ophthalmol*, 2015, 2015: 263412 [2023-10-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26221538/>. DOI:10.1155/2015/263412.
- [15] Mohammadpour M, Farhadi B, Mirshahi R, et al. Simultaneous photorefractive keratectomy and accelerated collagen cross-linking in high-risk refractive surgery (Tehran protocol): 3-year outcomes [J]. *Int Ophthalmol*, 2020, 40(10): 2659-2666. DOI:10.1007/s10792-020-01447-9.
- [16] Sachdev GS, Ramamurthy S, Dandapani R. Comparative analysis of safety and efficacy of photorefractive keratectomy versus photorefractive keratectomy combined with crosslinking [J]. *Clin Ophthalmol*, 2018, 12: 783-790. DOI:10.2147/OPHTH.S156500.
- [17] Kanellopoulos AJ, Asimellis G, Karabatsas C. Comparison of prophylactic higher fluence corneal cross-linking to control, in myopic LASIK, one year results [J]. *Clin Ophthalmol*, 2014, 8: 2373-2381. DOI:10.2147/OPHTH.S68372.
- [18] 郑燕, 周跃华, 张晶, 等. 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 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2016, 34(5): 460-465. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.05.015.
- [18] Zheng Y, Zhou YH, Zhang J, et al. Early clinical outcomes of laser in situ keratomileusis concurrent with accelerated corneal collagen crosslinking for myopia and astigmatism with thin cornea [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2016, 34(5): 460-465. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.05.015.
- [19] Brar S, Sriganesh S, Sute SS, et al. Comparison of long-term outcomes and refractive stability following SMILE versus SMILE combined with accelerated cross-linking (SMILE XTRA) [J]. *J Ophthalmol*, 2022, 2022: 4319785 [2023-10-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35265368/>. DOI:10.1155/2022/4319785.
- [20] Blum M, Täubig K, Gruhn C, et al. Five-year results of small incision lenticule extraction (ReLEx SMILE) [J]. *Br J Ophthalmol*, 2016, 100(9): 1192-1195. DOI:10.1136/bjophthalmol-2015-306822.
- [21] 徐婧, 李莹, 王忠海, 等. 经上皮准分子激光角膜切削术治疗近视的临床疗效 [J]. *中华眼视光学与视觉科学杂志*, 2015, 17(12): 717-721. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-845X.2015.12.004.
- [21] Xu J, Li Y, Wang ZH, et al. Clinical results of transepithelial photorefractive keratectomy for myopia [J]. *Chin J Optom Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 17(12): 717-721. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-845X.2015.12.004.
- [22] Hyun S, Lee S, Kim JH. Visual outcomes after SMILE, LASEK, and LASEK combined with corneal collagen cross-linking for high myopic correction [J]. *Cornea*, 2017, 36(4): 399-405. DOI:10.1097/ICO.0000000000001089.
- [23] Aslanides IM, Hafezi F, Chen S, et al. 5-year efficacy of all surface laser ablation with cross-linking (ASLA-XTRA) for the treatment of myopia [J]. *Eye Vis (Lond)*, 2020, 7: 31 [2023-10-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32537477/>. DOI:10.1186/s40662-020-00198-z.
- [24] Zhang J, Feng Q, Ding W, et al. Comparison of clinical results between trans-PRK and femtosecond LASIK for correction of high myopia [J]. *BMC Ophthalmol*, 2020, 20(1): 243 [2023-10-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32560634/>. DOI:10.1186/s12886-020-01515-9.
- [25] Sachdev GS, Ramamurthy S, Dandapani R. Comparative analysis of safety and efficacy of photorefractive keratectomy versus photorefractive keratectomy combined with crosslinking [J]. *Clin Ophthalmol*, 2018, 12: 783-790. DOI:10.2147/OPHTH.S156500.
- [26] Wu Y, Tian L, Wang LQ, et al. Efficacy and safety of LASIK combined with accelerated corneal collagen cross-linking for myopia: six-month study [J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 5083069 [2023-10-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27689082/>. DOI:10.1155/2016/5083069.

(收稿日期:2023-10-20 修回日期:2024-02-25)

(本文编辑:刘艳 施晓萌)