

引文格式:张霞,袁牧之,刘曼丽,林颖. 飞秒激光辅助的大气泡法深板层角膜移植术治疗圆锥角膜后视觉质量[J]. 眼科新进展,2017,37(11):1071-1074. doi:10.13389/j.cnki.rao.2017.0271

【应用研究】

飞秒激光辅助的大气泡法深板层角膜移植术治疗圆锥角膜后视觉质量

张霞 袁牧之 刘曼丽 林颖

Visual quality after femtosecond laser-assisted deep anterior lamellar keratoplasty with big-bubble method for the treatment of keratoconus

ZHANG Xia, YUAN Mu-Zhi, LIU Man-Li, LIN Ying

【Key words】 femtosecond laser; big-bubble method; deep anterior lamellar keratoplasty

【Abstract】 **Objective** To observe the visual outcomes of big-bubble deep anterior lamellar keratoplasty (DALK) for the treatment of keratoconus using a femtosecond laser. **Methods** A total of 30 patients (50 affected eyes) with keratoconus were enrolled in the study by the self control observation method. All the patients were treated with femtosecond laser assisted DALK by large bubble method, and the curative effect was observed. **Results** All the 30 patients underwent the surgery successfully. In the early time after the surgery, the corneal grafts were transparent, the corneal physiological thickness was restored, and the grafts fitted the implant bed elastic layer well. The uncorrected visual acuity and the best corrected visual acuity on day 7, 1 month, 6 months and 1 year after surgery were higher than those before surgery (all $P < 0.05$), but there was no significant difference between above time points (all $P > 0.05$). The corneal curvature and corneal astigmatism were significantly decreased after surgery, the thickness of the thinnest cornea was significantly increased after surgery (all $P < 0.05$), but there was no significant difference between the different time points after surgery (all $P > 0.05$). The endothelial cell density before surgery and 1 year after surgery was $(2989.34 \pm 294.52) \cdot \text{mm}^{-2}$ and $(2821.19 \pm 325.51) \cdot \text{mm}^{-2}$, while loss rate of endothelial cell was $(5.62 \pm 0.56)\%$, but there was no significant difference between different time points after surgery (all $P > 0.05$). There were no complications during the surgery, but wound dehiscence occurred in 1 eye, loose suture in 1 eye, and stromal rejection in 1 eye, and there was no other complication after surgery. **Conclusion** It is safe and effective of femtosecond-laser assisted DALK by a big-bubble method to treat keratoconus, and it is a good choice for patients with advanced keratoconus.

【中图分类号】 R772.2

【关键词】 飞秒激光; 大气泡法; 深板层角膜移植术; 圆锥角膜

【摘要】 **目的** 观察飞秒激光辅助的大气泡法深板层角膜移植术(deep anterior lamellar keratoplasty, DALK)治疗圆锥角膜的视觉质量。**方法** 使用自身对照观察法,纳入30例(50眼)圆锥角膜患者,均行飞秒激光下大气泡法DALK治疗,随访1 a观察疗效。**结果** 30例(50眼)患者均顺利完成手术,术后早期术眼角膜植片均透明,角膜生理厚度恢复,植片与植床后弹力层贴合较好;术后7 d、1个月、6个月、1 a患眼裸眼视力、最佳矫正视力均高于术前(均为 $P < 0.05$),术后不同时间点间差异均无统计学意义(均为 $P > 0.05$)。术后不同时间点角膜曲率、角膜散光均较术前显著降低,角膜最薄点厚度较术前显著增加(均为 $P < 0.05$),术后7 d、1个月、6个月、1 a间各指标差异均无统计学意义(均为 $P > 0.05$)。术前内皮细胞密度为 (2989.34 ± 294.52) 个 $\cdot \text{mm}^{-2}$,术后1 a为 (2821.19 ± 325.51) 个 $\cdot \text{mm}^{-2}$,角膜内皮细胞丢失率为 $(5.62 \pm 0.56)\%$,术后7 d、1个月、6个月、1 a间差异不显著(均为 $P > 0.05$)。术中未见并发症发生;术后1眼伤口哆开,1眼缝线松弛,1眼发生基质层免疫排斥反应,未见其他并发症发生。**结论** 圆锥角膜行飞秒激光辅助的大气泡法DALK治疗,疗效确切,安全性高,是中晚期患者较佳的术式选择。

圆锥角膜患者具有高度近视、散光或角膜瘢痕性扩张病变症状,主要由角膜中心扩张性变薄、前凸呈圆锥状所致,临床发病率为0.05%,目前相关机制

并不清楚,推测可能与遗传、机体内分泌失调、免疫等有关,早中期患者多采用框架眼镜、基质环植入、角膜表面镜片术等矫正屈光不正,但晚期患者则需

采用角膜移植术治疗^[1-2]。深层角膜移植术(deep anterior lamellar keratoplasty, DALK)术中保留了自身内皮层,有效避免了术后免疫排斥反应的发生,提高了移植成功率。其术式包括全病变角膜基质层切除法(大气泡法)和切除>75%基质层法^[3]。陆燕等^[4]对比两种DALK治疗圆锥角膜患者的疗效,发现大气泡法可彻底根除患眼基质层病变,使角膜更趋于生理结构,且大气泡法患者术后视力恢复更佳。飞秒激光用于DALK可提高切割精确度,有利于术中把控切割直径和深度,且切缘光滑、规则、整齐,优势显著^[5]。目前关于飞秒激光辅助的大气泡法治疗圆锥角膜的临床报道相对较少,本研究采用自身对照法,观察我院18例(24眼)圆锥角膜患者行飞秒激光辅助下大气泡法DALK手术前后患者状况,为圆锥角膜患者治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 使用自身对照研究,纳入2014年9月至2016年9月在本院眼科就诊的30例(50眼)圆锥角膜患者,其中男17例(30眼),女13例(20眼),年龄22~41(29.54±7.51)岁,其中20例(24眼)伴有角膜瘢痕。纳入标准:临床诊断符合圆锥角膜诊断标准,出现进行性视力下降,有高度近视、散光,最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)<0.5,角膜厚度>300 μm,裂隙灯检测可见角膜基质变薄、凸起,具有Vogt纹和Fleisher环,部分患眼出现上皮下角膜,可见角膜中央和(或)偏中央角膜陡峭;圆锥角膜病变时期为中晚期,需行DALK治疗。排除标准:排除圆锥角膜外合并其他眼部或全身疾病者;有内眼手术史者;具有DALK禁忌证者;不能按时治疗和随访者;妊娠及哺乳期妇女。本研究遵循赫尔辛基宣言,经本院伦理委员会批准,所有患者均签订手术知情同意书。

1.2 手术方法 所有患者均于术眼常规检查后,行飞秒激光辅助的大气泡法DALK治疗:供体眼球取自健康青壮年死后即刻捐献眼球,排除角膜移植禁忌证及其他传染性疾病;供体眼球常规消毒后,使用眼球固定器固定,于角膜缘置入负压吸引环,依据预先设置好的切割直径进行切割,直径为7.3~7.8(7.52±0.13)mm,使用设置参数为光斑点距1.5 μm、扫描线距1.5 μm、切割能量300 nJ的VisuMax飞秒激光于90°角垂直方向进行角膜周边穿透切割。

圆锥角膜患者术前消毒,布比卡因滴眼液(上海朝晖药业有限公司,国药准字H20056442)滴眼3次行眼球表面麻醉,眼球、角膜缘固定方法、飞秒激光切割参数设定同供体眼球方法,受体角膜切割直径7.1~7.6(7.43±0.12)mm,厚度(365.47±42.84) μm,切割完毕后将圆锥角膜患者转移至内眼手术室,使用布比卡因和利多卡因(亚宝药业集团股份有限公司,国药准字H20066134)按1:1体积比混合

的溶液5 mL进行术眼眼球后及面神经麻醉;后将供体眼角膜分离,将后弹力层、内皮层撕下,余下板层角膜湿房保存,用于后续手术;对预先切割好的圆锥角膜患者术眼眼球,于显微镜下插入注气针头,在基质层、后弹力层间注入气泡,后对术眼进行前房穿刺,降低眼压,使用角膜剪、巩膜隧道刀逐层分离角膜,充分暴露后弹力层,将预先准备好的供体角膜置入植床,10-0号尼龙线间断缝合,所有手术均由同一名医师完成。

术毕静脉滴注地塞米松5 mg,每天1次,共用3 d;头孢吡辛钠1.5 g,每天1次,共用3 d;左氧氟沙星滴眼液滴术眼每天4次,持续2周后改用氟米龙滴眼液滴术眼每天3次,连续1个月;使用环孢素滴眼液滴术眼每天3次,连续3个月。

1.3 观察指标 所有患眼均于术前及术后7 d、1个月、6个月、1 a行裸眼视力(uncorrected visual acuity, UCVA)、BCVA、角膜地形图、角膜曲率、角膜散光、角膜最薄点厚度、内皮细胞密度(endothelial cell density, ECD)等检查,同时记录术中、术后并发症发生情况。

1.4 统计学方法 数据分析采用SAS 19.0软件,计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验或连续校正 χ^2 检验,计量资料使用 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布数据采用 t 检验,不符合正态分布数据采用非参数检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 手术一般情况 30例(50眼)患者均顺利完成手术,术后早期术眼角膜植片均透明,植片水肿程度轻,角膜生理厚度恢复,植片与植床后弹力层贴合较好,无后弹力层破裂等并发症发生。

2.2 手术前后视力情况 术后不同时间点患眼UCVA、BCVA均高于术前,差异均有统计学意义(均为 $P < 0.05$),术后7 d、1个月、6个月、1 a间差异均无统计学意义(均为 $P > 0.05$;见表1)。

2.3 手术前后角膜曲率、角膜散光、角膜最薄点厚度变化情况 术后不同时间点角膜曲率、角膜散光均较术前显著降低,角膜最薄点厚度均较术前显著增加,差异均有统计学意义(均为 $P < 0.05$);术后7 d、1个月、6个月和1 a间上述指标变化均不明显,差异均无统计学意义(均为 $P > 0.05$;见表2)。

2.4 手术前后ECD变化情况 术前ECD为(2989.34±294.52)个·mm⁻²,术后7 d、1个月、6个月、1 a ECD分别为(2890.10±308.00)个·mm⁻²、(2879.00±315.01)个·mm⁻²、(2840.08±300.66)个·mm⁻²、(2821.19±325.51)个·mm⁻²;术后不同时间点与术前相比差异均有统计学意义(均为 $P < 0.05$),术后各时间点间差异均无统计学意义(均为 $P > 0.05$);术后1 a角膜内皮细胞丢失率为(5.62±0.56)%。

表 1 术前及术后不同时间视力变化情况

指标	术前	术后			
		7 d	1 个月	6 个月	1 a
UCVA	指数 ~0.11(中位数 0.08)	0.09 ~0.6(0.26 ± 0.12) *	0.09 ~0.6(0.24 ± 0.14) *	0.1 ~0.6(0.23 ± 0.12) *	0.1 ~0.6(0.22 ± 0.13) *
BCVA	指数 ~0.13(中位数 0.09)	0.2 ~1.1(0.44 ± 0.19) *	0.2 ~1.0(0.45 ± 0.20) *	0.2 ~1.0(0.48 ± 0.18) *	0.2 ~1.0(0.47 ± 0.21) *

注:与术前比较, **P* < 0.05

表 2 术前及术后不同时间角膜曲率、角膜散光、角膜最薄点厚度变化情况

指标	术前	术后			
		7 d	1 个月	6 个月	1 a
角膜曲率(φ /D)	62.12 ± 11.57	41.05 ± 7.25 *	43.51 ± 8.24 *	42.06 ± 7.25 *	42.58 ± 8.54 *
角膜散光(φ /D)	8.95 ± 2.84	3.22 ± 1.42 *	3.31 ± 1.25 *	3.25 ± 1.26 *	3.27 ± 1.35 *
角膜最薄点厚度(<i>l</i> /μm)	362.58 ± 45.51	478.65 ± 51.24 *	473.51 ± 48.57 *	477.43 ± 43.56 *	475.57 ± 42.53 *

注:与术前比较, **P* < 0.05

2.5 术中及术后并发症情况 术中均未见后弹力层微穿孔等并发症发生。术后随访期间,1 眼伤口哆开,将连续缝线改为间断缝线后,症状消失;1 眼缝线松弛,接受拆线、重新缝线处理;1 眼基质层发生免疫排斥反应,球结膜下注射地塞米松磷酸钠后,排斥反应消失;未见其他并发症发生,未见圆锥角膜复发。

3 讨论

圆锥角膜患者早期一般无需行手术治疗,仅在急性发作期后弹力层破裂时需及时行穿透性角膜移植术,而对于中晚期患者,因角膜扩张性病变,出现角膜水肿、混浊、瘢痕、高度不规则散光和视力急剧下降,需及早行角膜移植术治疗^[6]。全层角膜移植术为圆锥角膜的首选术式,技术成熟,但该术式却破坏了患眼眼球的完整性,影响了眼部免疫功能,术后易发生免疫排斥反应,导致移植失败和散光、近视程度的增加^[7]。DALK 最大的优点在于保留了患眼自身内皮层,降低了内皮型免疫排斥反应发生的风险,提高了移植成功率^[8]。但常规 DALK 中,板层分离难以达到透明、光滑的分离界面,即便患眼角膜移植成功,对术眼视力的改善效果也不够理想^[9]。飞秒激光的脉冲式激光可有效穿透透明组织,精确切割角膜瓣厚度和直径,切面光滑、规则,可有效解决常规 DALK 中板层分离难题^[10]。本研究针对我院 30 例(50 眼)圆锥角膜患者,行飞秒激光辅助下大气泡法 DALK 治疗,取得较佳疗效。

大气泡法 DALK 最早由 Anwar 报道,针对圆锥角膜坏死基质层,利用环钻进行 60% ~ 80% 切割,再于后弹力层、基质层间注入气泡,最大程度去除基质层,暴露后弹力层,且在飞秒激光辅助切割下,植片、植床界面更加光滑,有利于角膜透明性的恢复以及后期视力的恢复^[11]。Buzzone 等^[12-13]使用蘑菇状飞秒激光大气泡法 DALK 治疗 3 例小儿和 11 例成人圆锥角膜患者,均取得显著疗效,患者视力、散光症状得到明显改善;Farid 等^[14]使用 60 Hz 飞秒激光行 Z 字切割圆锥角膜患者,行大气泡法 DALK 治疗,也取得较佳疗效;陆燕等^[15]使用飞秒激光垂直切割

角膜的大气泡法治疗圆锥角膜患者,获得满意疗效。本研究采用 VisuMax 飞秒激光于 90°角垂直方向进行切割,较传统环钻切割深度更深,超过角膜最薄点厚度,利于后期大气泡法 DALK 的切割后基质层、后弹力层间注入大气泡,彻底去除病变基质层。此外,本研究除植床眼球进行此方式切割外,植片眼球也行此方式切割,植片、植床贴合度更好,故本研究患眼术后早期角膜植片均透明,植片水肿程度轻,角膜生理厚度恢复,植片与植床后弹力层贴合较好,无后弹力层破裂等并发症发生。本研究患者术后 UCVA、BCVA、角膜曲率、角膜散光、角膜最薄点厚度均较术前明显改善,说明该术式效果显著,术前、术后 ECD 值变化不显著,说明该术式对角膜内皮细胞功能影响较小。陆燕等^[15]采用飞秒激光辅助的大气泡法治疗圆锥角膜患者,取得显著疗效,患者术后视力明显提升,角膜曲率明显改善;Przeres 等^[16]针对圆锥角膜患者,使用飞秒激光辅助的大气泡法进行治疗,发现术后 7 d、30 d、180 d 和 1 a,患者的 UCVA 较术前显著提高,与本研究结果均一致。

本研究中,有 1 眼术后伤口哆开,1 眼缝线松弛、1 眼基质层发生免疫排斥反应,经处理后均恢复,说明飞秒激光辅助的大气泡法 DALK 治疗圆锥角膜相对安全有效,但需注意以下问题:(1)1 眼发生伤口哆开,主要与本团队缺乏经验,将供体和受体直径切割同样大小有关,临床制作供体植片过程中,需充分考虑其水肿、生理曲度等特性,需将供体直径比受体直径多切割 0.2 mm,且供体厚度需比预设增加 20%;(2)还需注意角膜正常生理厚度的恢复,切割深度不易 > 400 μm;(3)在术后缝合过程中,要注意使用间断缝合方式,方可利于植片、植床的稳定;(4)基质层免疫排斥反应关系到移植成功率,尽管大气泡法 DALK 保留了患眼自身的内皮层,降低了对眼球免疫功能的损伤,但仍不能完全消除免疫排斥反应^[16],此时针对排斥反应术眼,需及时给予糖皮质激素治疗,保证移植的成功。目前临床有关飞秒激光辅助的 DALK 与传统 DALK 治疗圆锥角膜的随机对照研究尚未见报道,本研究仅采用自身对照分析

飞秒激光辅助的大气泡法 DALK 的疗效,存在一定局限性,后期可进一步扩大样本量采用随机对照试验验证。

综上所述,飞秒激光辅助的大气泡法 DALK 治疗圆锥角膜患者,具有传统手术无法比拟的疗效和安全性,是中晚期圆锥角膜患者较佳的术式选择。但目前相关临床研究时间较短,飞秒激光参数设定和后弹力层剥离技术还需进一步验证和长期探索。

参考文献

[1] 魏升升,李勇,李晶,刘建国,叶璐,万雅群,等.圆锥角膜与健康角膜生物力学的对比研究[J].中华眼科杂志,2016,52(9):669-673.
WEI SS,LI Y,LI J,LIU JG,YE L,WAN YQ,*et al.* Corneal biomechanical properties in keratoconic and normal eyes[J]. *Chin J Ophthalmol*,2016,52(9):669-673.

[2] 秦勤,陈晖,李一壮,鲍连云.TICL植入术在矫治圆锥角膜深板层角膜移植术后屈光不正中的临床应用[J].中华实验眼科杂志,2016,34(2):137-142.
QIN Q,CHEN H,LI YZ,BAO LY. Clinical evaluation of Toric phakic posterior chamber intraocular collamer lens implantation for ametropia following deep anterior lamellar keratoplasty for keratoconus[J]. *Chin J Exp Ophthalmol*,2016,34(2):137-142.

[3] LU Y,SHI YH,YANG LP,GE YR,CHEN XF,WU Y,*et al.* Femtosecond laser-assisted deep anterior lamellar keratoplasty for keratoconus and keratectasia[J]. *Int J Ophthalmol*,2014,7(4):638-643.

[4] 陆燕,朱小敏,曹谦,段娴艺,陈祥菲,杨丽萍,等.飞秒激光辅助的两种深板层角膜移植治疗圆锥角膜疗效比较[J].眼科新进展,2015,35(1):35-38.
LU Y,ZHU XM,CAO Q,DUAN XY,CHEN XF,YANG LP,*et al.* Comparison of two surgical techniques of femtosecond laser-assisted deep anterior lamellar keratoplasty for keratoconus[J]. *Rec Adv Ophthalmol*,2015,35(1):35-38.

[5] 李绍伟,宁建华,刘畅,郭作锋,吕芳奇,陈铁红.飞秒激光辅助的板层角膜移植术的临床疗效观察[J].中华眼科杂志,2015,51(6):445-449.
LI SW,NING JH,LIU C,GUO ZF,LV FQ,CHEN TH. Clinical results of femtosecond laser assisted lamellar keratoplasty [J]. *Chin J Ophthalmol*,2015,51(6):445-449.

[6] 张蕾,周艳峰,刘才远.圆锥角膜患者长期配戴硬性角膜接触镜效果评价[J].中国学校卫生,2015,36(6):878-881.
ZHANG L,ZHOU YF,LIU CY. Long-term corneal changes

with gas-permeable contact lens wear in keratoconus students[J]. *Chin J Sch Health*,2015,36(6):878-881.

[7] JABBARVAND M,SALAMATRAD A,HASHEMIAN H,MAZLOUMI M,KHODAPARAST M. Continuous intracorneal ring implantation for keratoconus using a femtosecond laser[J]. *J Cataract Refract Surg*,2013,39(7):1081-1087.

[8] SHOUSHA MA,YOO SH,KYMIONIS GD,FEUER W,KARP CL,O'BRIEN TP,*et al.* Long-term results of femtosecond laser-assisted sutureless anterior lamellar keratoplasty [J]. *Ophthalmology*,2011,118(2):315-323.

[9] 王向华,赵宏,丁相奇.两种深板层角膜移植治疗圆锥角膜的比较研究[J].眼科新进展,2012,32(4):384-386.
WANG XH,ZHAO H,DING XQ. Comparison of two kinds of deep anterior lamellar keratoplasty for keratoconus [J]. *Rec Adv Ophthalmol*,2012,32(4):384-386.

[10] 董子献.飞秒激光在圆锥角膜治疗中的应用进展[J].中华实验眼科杂志,2011,29(4):373-376.
DONG ZX. Advances in application of femtosecond for keratoconus[J]. *Chin J Exp Ophthalmol*,2011,29(4):373-376.

[11] 韩莎莎,王婷,孟丽丽,史伟云.深板层及穿透性角膜移植治疗圆锥角膜术后屈光状态的比较[J].眼科新进展,2013,33(9):836-838.
HAN SS,WANG T,MENG LL,SHI WY. Comparison of refractive status after deep lamellar and penetrating keratoplasty for keratoconus [J]. *Rec Adv Ophthalmol*,2013,33(9):836-838.

[12] BUZZONETTI L,LABORANTE A,PETROCELLI G. Refractive outcome of keratoconus treated by combined femtosecond laser and big-bubble deep anterior lamellar keratoplasty [J]. *J Refract Surg*,2011,27(3):189-194.

[13] BUZZONETTI L,LABORANTE A,PETROCELLI G. Standardized big-bubble technique in deep anterior lamellar keratoplasty assisted by the femtosecond laser[J]. *J Cataract Refract Surg*,2010,36(10):1631-1636.

[14] FARID M,STEINERT RF. Deep anterior lamellar keratoplasty performed with the femtosecond laser zigzag incision for the treatment of stromal corneal pathology and ectatic disease [J]. *J Cataract Refract Surg*,2009,35(5):809-813.

[15] 陆燕,杨丽萍,葛铁睿,曹茜,杨丽萍,陈祥菲,等.飞秒激光辅助的深板层角膜移植术治疗圆锥角膜及角膜扩张症[J].眼科新进展,2013,33(10):942-945.
LU Y,YANG LP,GE YR,CAO Q,YANG LP,CHEN XF,*et al.* Femtosecond laser-assisted deep anterior lamellar keratoplasty for keratoconus and keratectasia [J]. *Rec Adv Ophthalmol*,2013,33(10):942-945.

[16] PRAZERES TM,MULLER R,RAYES T. Visual outcomes after deep anterior lamellar keratoplasty using donor corneas without removal of descemet membrane and endothelium [J]. *Arq Bras Oftalmol*,2016,79(6):366-368.