

快速角膜胶原交联(CXL)联合FS-LASIK在近视诊疗中的应用

孙功勋^{*#}, 李珊珊, 胡超, 张鹏宇

芜湖市眼科医院眼科二病区, 安徽 芜湖

收稿日期: 2023年12月25日; 录用日期: 2024年1月19日; 发布日期: 2024年1月29日

摘要

目的: 飞秒激光原位角膜磨镶术(FS-LASIK)联合快速角膜胶原交联(CXL)矫正近视后裸眼远视力(UDVA)、角膜曲率及等效球镜的变化特点, 评估联合手术矫正近视的术后效果。方法: 横断面研究。纳入2022年1月至2022年12月在我院就诊的近视患者, 共17例34眼, 其中男性15人, 女性2人, 年龄17岁至24岁, 平均年龄(19.47 ± 2.15)岁, 近视时间为(7.88 ± 1.71)年。所有近视患者角膜最薄点厚度 $> 400 \mu\text{m}$, 眼压介于10~21 mmHg, 未经过相关眼科治疗; 未受眼外伤, 眼底检查未见明显异常或眼底异常未影响中心视力; 未佩戴角膜接触镜或停戴角膜接触镜至少2周。随访术后一周、术后一个月、术后三个月、末次随访, 记录UDVA、角膜曲率平均值、角膜曲率最大值, 术后并发症情况。结果: 所有患者UDVA术后第一天较术前改善明显; 角膜曲率较术前降低; 角膜均透明; 未见角膜炎症反应, 术后随访中, 有8眼出现UDVA回退, 占23.53%; 其中有6眼回退后的UDVA低于1.0, 占17.65%, 所有UDVA回退的患者中, 等效球镜最小变化为0.25 D, 最大变化为1.5 D, 术后随访中, 有4眼出现角膜混浊现象, 占11.76%, 用药后一周角膜透明; 其中有2眼发现一枚Haze, 用药后一周消失, 所有患者术后随访, 角膜曲率趋于平整状态。结论: 术后随访时间(5.47 ± 3.97)月, CXL联合FS-LASIK术后远视力恢复较好, 稳定性强, 角膜曲率趋于平缓。

关键词

近视, 飞秒激光, 飞秒激光原位角膜磨镶术, 快速角膜胶原交联, 最佳矫正视力, 裸眼远视力, 角膜曲率

Application of Rapid Corneal Collagen Crosslinking (CXL) Combined with FS-LASIK in the Diagnosis and Treatment of Myopia

Gongxun Sun^{*#}, Shanshan Li, Chao Hu, Pengyu Zhang

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 孙功勋, 李珊珊, 胡超, 张鹏宇. 快速角膜胶原交联(CXL)联合 FS-LASIK 在近视诊疗中的应用[J]. 临床医学进展, 2024, 14(1): 1519-1524. DOI: 10.12677/acm.2024.141218

Abstract

Objective: To evaluate the postoperative effect of femtosecond laser-assisted *in situ* keratomylitis (FS-LASIK) combined with rapid corneal collagen crosslinking (CXL) on myopia correction of uncorrected distance visual acuity (UDVA), corneal curvature and spherical equivalent refraction. **Methods:** Cross-sectional study. A total of 17 cases of 34 myopia patients admitted to our hospital from January 2022 to December 2022 were included, including 15 males and 2 females, aged from 17 to 24 years old, with an average age of (19.47 ± 2.15) years and a duration of myopia of (7.88 ± 1.71) years. The thinnest-point corneal thickness of all myopic patients was >400 μm , and the iOP was between 10 mmHg and 21 mmHg, without any relevant ophthalmic treatment. No eye injury, no obvious abnormality in fundus examination or fundus abnormality did not affect central vision; Do not wear contact lenses or stop wearing contact lenses for at least 2 weeks. UDVA, mean corneal curvature, maximum corneal curvature and postoperative complications were recorded at the last follow-up one week, one month and three months after surgery. **Results:** UDVA improved significantly in all patients on the first day after operation. The corneal curvature was lower than that before operation. The cornea is transparent; No corneal inflammation was observed. UDVA regression occurred in 8 eyes (23.53%) during postoperative follow-up. Among the patients with UDVA regression, 6 eyes had UDVA lower than 1.0, accounting for 17.65%. Among all patients with UDVA regression, the minimum change by equivalent spherical lens was 0.25 D and the maximum change was 1.5 D. During postoperative follow-up, 4 eyes showed corneal opacity, accounting for 11.76%, and the cornea became clear one week after medication. Haze was found in 2 eyes, which disappeared one week after treatment, and the corneal curvature of all patients tended to be flat during postoperative follow-up. **Conclusion:** Postoperative follow-up time (5.47 ± 3.97) months, CXL combined with FS-LASIK postoperative far vision recovery is good and has strong stability, corneal curvature tends to be flat.

Keywords

Myopia, Femtosecond Laser, Femtosecond Laser-Assisted *in Situ* Keratomileusis, Rapid Corneal Collagen Crosslinking, Best Corrected Vision, Uncorrected Distance Visual Acuity, Corneal Curvature

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

近视是全世界最常见的眼部疾病，随着电子科技的发展与广泛应用，近视的患病人群在全球范围内逐步增加，已经成为主要的公共卫生问题[1]。而现代人为了职业发展或审美需求等，通常会在成年后选择手术来解决近视问题，因此飞秒激光原位角膜磨镶术(femtosecond laser-assisted *in situ* keratomileusis, FS-LASIK)手术方式已经成为一种普遍且经济实惠的屈光手术方式，但相关研究已经证明，环形角膜瓣会破坏角膜的完整性，使角膜硬度下降 14%至 33%，从而增加术后角膜扩张风险，发生率高达 0.02%至 0.6% [2] [3]。为了预防术后角膜扩张的并发症，我们采用改良手术方式——快速角膜胶原交联(Rapid Corneal collagen cross-linking, CXL)联合 FS-LASIK。快速角膜胶原交联是一种用于强化角膜组织的技术。

早在 1997 年, Spoerl 等人[4]就从猪眼实验中发现, 核黄素和紫外线 A 光(UVA)的组合成功地增加了角膜硬度, 其原理是利用核黄素(维生素 B2)作为光敏剂和 UVA 发生反应, 在角膜基质内产生强共价键, 增强角膜组织连接。2003 年开始, Wollensak 等人[5]将该项技术成功应用于临床治疗一例圆锥角膜病例。近 20 年来, 随着角膜胶原交联技术的不断发展, 现角膜胶原交联技术不仅用于治疗圆锥角膜, 还应用于预防屈光术后的角膜扩张, 并且被证实安全有效[2] [6] [7]。本研究共选取 17 例 34 眼, 屈光术后可能出现角膜扩张的近视患者, 采用 CXL 联合 FS-LASIK 手术方式, 并跟踪随访其术后的裸眼远视力、角膜曲率、等效球镜等变化, 以期更好的改善近视的诊疗过程及方法。

2. 对象和方法

2.1. 对象

本研究采用横断面研究。选取 2022 年 1 月至 2022 年 12 月在芜湖市眼科医院就诊的近视患者, 共 17 例 34 眼, 其中男性 15 人, 女性 2 人, 年龄 17 岁至 24 岁, 平均年龄(19.47 ± 2.15)岁, 近视时间为(7.88 ± 1.71)年。所有术前、术后检查及手术均由同一医生完成。

纳入标准: 1) 17~25 岁双眼近视, 角膜最薄点厚度 $> 400 \mu\text{m}$; 2) 眼压介于 10~21 mmHg; 3) 检查配合良好; 4) 未经过相关眼科治疗; 未受眼外伤; 5) 眼底检查未见明显异常或眼底异常未影响中心视力; 6) 未佩戴角膜接触镜或停戴角膜接触镜至少 2 周。

排除标准: 1) 角膜厚度小于 $400 \mu\text{m}$ 或显示中央角膜瘢痕、有其他影响视力的眼病史; 2) 眼压小于 10 mmHg 或大于 21 mmHg; 3) 屈光间质混浊或检查配合欠佳者; 4) 接受过眼科相关治疗或受过眼外伤者且明显影响视力; 5) 眼底检查异常且影响中心视力; 6) 妊娠或哺乳期者。本研究通过医院伦理委员会, 患者签署知情同意书。

2.2. 方法

2.2.1. 检查方法

完善术前检查: 1) 眼压、裸眼远视力(uncorrected distance visual acuity, UDVA)、角膜曲率检查、电脑验光检查。2) 散瞳后, 裂隙灯下前置镜检查双眼眼底, 确保眼底未见明显异常或眼底异常未影响中心视力。3) 术前三天开始点抗生素滴眼液(0.05%左氧氟沙星滴眼液, 可乐必妥滴眼液), 每日 4 次, 每次一滴。4) 患者术前三天自行做固视训练: 选择一个固定的点位作为固视的目标, 将需要做手术的眼睛对准固定的点位, 尽量不要转动眼球。开始固视的时间从 10 秒开始。逐渐延长: 每次进行固视训练时, 逐渐增加固视的时间, 每次增加 5 秒, 直至能够坚持固视 1 分钟左右。每次进行固视训练的时长建议为 5 分钟, 进行多次练习。术前一天, 建议进行 3~5 次的固视训练。5) 术前一天进行双眼泪道冲洗, 确保双眼的泪道无异常分泌物。6) 术前 30 分钟用生理盐水进行结膜囊冲洗。

2.2.2. 手术方法

所有手术均有同一医生完成。1) 完成 LASIK 手术的准分子切削, 角膜保持打开状态。2) 装入核黄素注射器向角膜床导入核黄素。3) 核黄素充分浸润角膜床 90 秒; 冲洗掉未渗入的核黄素。4) 角膜复位; 18 mw 的 UV 光照射 60 秒或 90 秒。5) 结膜囊内点典必殊眼液, 戴隐形眼镜完成手术。

2.2.3. 术后随访

术后透明眼罩包扎双眼, 闭双眼休息, 忌取下眼罩, 忌揉眼; 术后第一天我科复诊, 开始滴抗生素滴眼液、激素类滴眼液及修复角膜类滴眼液。术后一周、术后一个月、术后三个月及末次随访我科复诊, 记录 UDVA、角膜曲率平均值、角膜曲率最大值、等效球镜度数变化, 术后并发症等情况。

3. 结果

3.1. 屈光参数

3.1.1. 术前、术后比较

所有患者术后一周及一个月、三个月、末次复诊, UDVA 术后第一天较术前改善明显; 角膜曲率较术前降低; 角膜均透明; 未见明显角膜炎症反应(见表 1)。

Table 1. The correlation between preoperative and postoperative UDVA, corneal curvature, and SE

表 1. 术前与术后 UDVA、角膜曲率、SE 的相关性

	术前	术后一天	术后一周	术后一月	术后三月	末次随访	重复测量 F 检验	
	M ± SD	M ± SD	M ± SD	M ± SD	M ± SD	M ± SD	F	P
UDVA	0.09 ± 0.08	0.96 ± 0.12	1.01 ± 0.28	1.10 ± 0.13	1.08 ± 0.14	1.08 ± 0.16	0.984	<0.05
K 平均值	41.41 ± 7.41	38.04 ± 2.04	38.06 ± 1.98	38.12 ± 1.94	38.30 ± 1.92	38.14 ± 1.85	0.578	<0.05
Kmax	43.74 ± 1.54	38.61 ± 2.10	38.58 ± 2.13	38.63 ± 2.05	38.63 ± 1.94	38.52 ± 1.90	0.965	<0.05
SE	-0.80 ± 0.56	-0.37 ± 0.27	-0.33 ± 0.29	-0.30 ± 0.20	-0.30 ± 0.21	-0.23 ± 0.23	0.645	<0.05

3.1.2. 术后 UDVA

术后随访中, 有 8 眼出现 UDVA 回退, 占 23.53%; 其中有 6 眼回退后的 UDVA 低于 1.0, 占 17.65% (见表 2)。

Table 2. Postoperative complications

表 2. 术后并发症

并发症	术后一天		术后一周		术后一月		术后三月		末次随访	
	数量	%	数量	%	数量	%	数量	%	数量	%
角膜混浊	0	0	0	0	0	0	0	0	4	11.76
Haze	0	0	0	0	0	0	0	0	2	5.88
角膜扩张	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
UDVA 回退	0	0	0	0	0	0	2	5.88	6	17.65

3.1.3. 术后 SE

所有 UDVA 回退的患者中, 等效球镜(spherical equivalent refraction, SE)最小变化为 0.25 D, 最大变化为 1.5 D (见表 1)。

3.1.4. 术后角膜曲率

所有患者术后随访, 角膜曲率趋于平整状态(见表 1)。

3.1.5. 术后并发症

术后随访中, 有 4 眼出现角膜混浊现象, 占 11.76%, 用药后一周角膜透明; 其中有 2 眼是术后一年复查, 发现一枚 Haze, 用药后一周消失(见表 2)。

3.2. 手术效果

术后随访时间(5.47 ± 3.97)月, CXL 联合 FS-LASIK 术后远视力恢复较好, 稳定性强, 角膜曲率趋于平缓。

4. 讨论

角膜胶原交联最早用于治疗圆锥角膜, 近年来该技术飞速发展, 与屈光手术相结合, 分别为 LASIK、小切口微透镜摘除术(SMILE)和准分子激光角膜切削术(Photorefractive keratectomy, PRK) [2] [8] [9]。对于角膜曲率异常者, 单纯的屈光手术, 术后可能会出现医源性的角膜扩张(post-LASIK ectasia, PLE), 表现为角膜进行性变陡和基质层变薄, 伴随散光恶化, 虽然此种并发症出现概率极低, 但是针对于高危患者, 进行预防性角膜胶原交联手术, 或许可以使 PLE 出现概率更低[7] [10]。最新也研究报道指出, 角膜胶原交联对于屈光术后的扩张, 有明确的有效性和安全性[11]。

本研究采取 CXL 联合 FS-LASIK 的手术方式, 结果表明所有患者在术后一周检查, 裸眼远视力较术前均有所提升, 且术后一月、术后三月和末次随访的裸眼视力回退现象占比较低; UDVA 术前术后相比较, $P < 0.05$, 具有统计学意义。所有患者的角膜曲率较术前均有所下降, 角膜地形趋于平整, 且具有统计学意义。虽然这一结果令人振奋, 但仍需要通过长期随访, 来适当评估该种联合手术对角膜扩张的影响。本研究结果与 Ruilan Dong 等人[2]研究结果相似, 但是另一项研究显示[12], 标准角膜交联早期术后的角膜前表面更为平整, 超过 18 个月以后, CXL 才和标准角膜交联产生一样的效果。John 等人[13]通过一项为期 2 年的研究, 证实了预防性 CXL 与高度近视 LASIK 同时应用可以改善屈光和角膜曲率稳定性, 这可能是通过影响角膜生物力学特性, 而散光度数方面, 目前尚无使用 CXL 进行角膜散光矫正的临床研究。但是, Seven 等人[14]通过计算机建模, 使用有限元分析研究了 CXL 对角膜散光的影响, 并模拟了治疗模式, 发现模拟的治疗模式可致平均散光度数从 2.20 D 降至 0.88 D, 这种无创性治疗模式未来可逐步在临床开展。本研究还证实了在屈光度方面, 通过术后随访观察发现, CXL 联合 FS-LASIK 可有效改善近视及散光度数, 且复发率较低, 但需要进一步扩大研究者数量, 增加随访时间, 以求得到更加确切的结果。

传统的角膜胶原交联手术要求患者角膜最薄点厚度大于 400 μm [15], 联合 FS-LASIK, 相较于常规的屈光手术方式, 其适应证更加广泛, 同时, 联合手术方式可以在不需要角膜切口或组织去除的情况下矫正小的近视屈光不正。但该种联合手术方式也存在部分缺点, 例如治疗和愈合时间相对延长或最佳矫正视力受限, 这可能与患者本身近视度数或散光度数或角膜地形相关。

5. 结论

CXL 联合 FS-LASIK 术后远视力恢复较好, 稳定性强, 角膜曲率趋于平缓。CXL 术中使用核黄素及 UV 照射, 加强了角膜胶原之间的共价键连接, 从而增加了角膜的稳定性, CXL 联合 FS-LASIK 在一定程度上预防了传统 FS-LASIK 可能会发生术后角膜扩张的风险, 其术后视力得到有效提升, 且具有一定稳定性。但 CXL 联合 FS-LASIK 手术仍需要进一步扩大样本量, 同时与传统的 FS-LASIK 手术相比较。该研究随访时间受限, 关于术后视力稳定性和并发症情况也需进一步研究随访。

CXL 联合 FS-LASIK 手术方式逐步被大众接受并应用于临床, 尤其是在屈光不正患者的手术应用中, 不仅可以有效降低角膜扩张等术后并发症的发生, 还具有术后视力稳定的优势, 这种联合手术方式不仅应用于近视人群, 在远视人群中, 也得到了有效开展, 因此 CXL 联合 FS-LASIK 手术方式在屈光不正矫正的手术方式中具有十分理想的应用价值。致力于实现屈光性角膜交联术后的稳定性或较好的矫正视力需要继续改进, 未来角膜生物力学的测量可为研究者提供较为全面的术中和术后反馈。

参考文献

- [1] Garcia-Del Valle, A.M., Blázquez, V., Gros-Otero, J., *et al.* (2021) Efficacy and Safety of a Soft Contact Lens to Control Myopia Progression. *Clinical and Experimental Optometry*, **104**, 14-21. <https://doi.org/10.1111/cxo.13077>
- [2] Dong, R., Zhang, Y., Yuan, Y., *et al.* (2022) A Prospective Randomized Self-Controlled Study of Lasik Combined with Accelerated Cross-Linking for High Myopia in Chinese: 24-Month Follow-Up. *BMC Ophthalmology*, **22**, Article No. 280. <https://doi.org/10.1186/s12886-022-02491-y>
- [3] 田春雨, 荣丽媛, 黄金峰, 等. Lasik 术后 20 年患者远期视力效果与安全性[J]. 国际眼科杂志, 2022, 22(10): 1707-1711.
- [4] Spoerl, E., Huhle, M. and Seiler, T. (1998) Induction of Cross-Links in Corneal Tissue. *Experimental Eye Research*, **66**, 97-103. <https://doi.org/10.1006/exer.1997.0410>
- [5] Eissa, S.A. and Yassin, A. (2019) Prospective, Randomized Contralateral Eye Study of Accelerated and Conventional Corneal Cross-Linking in Pediatric Keratoconus. *International Ophthalmology*, **39**, 971-979. <https://doi.org/10.1007/s10792-018-0898-y>
- [6] Gore, D.M., Leucci, M.T., Koay, S.Y., *et al.* (2021) Accelerated Pulsed High-Fluence Corneal Cross-Linking for Progressive Keratoconus. *American Journal of Ophthalmology*, **221**, 9-16. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2020.08.021>
- [7] Margines, J.B., Rabinowitz, Y.S., Li, X., *et al.* (2023) Results of Corneal Collagen Cross-Linking in Patients with Corneal Ectasia after Laser Refractive Surgery—A Prospective Study. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, **42**, Article 103521. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2023.103521>
- [8] Moscovici, B.K., Rodrigues, P.F., Dantas, M.P.S., *et al.* (2023) Ten-Year Follow-Up of Corneal Cross-Linking and Refractive Surface Ablation in Patients with Asymmetric Corneal Topography. *Indian Journal of Ophthalmology*, **71**, 3210-3218. https://doi.org/10.4103/IJO.IJO_2557_22
- [9] 张颖, 雷玉琳, 马志兴, 等. Smile 联合快速角膜交联术后角膜光密度的早期临床观察[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2021, 35(6): 52-58.
- [10] Lee, H., Kang, D.S., Ha, B.J., *et al.* (2016) Changes in Posterior Corneal Elevations after Combined Transepithelial Photorefractive Keratectomy and Accelerated Corneal Collagen Cross-Linking: Retrospective, Comparative Observational Case Series. *BMC Ophthalmology*, **16**, Article No. 139. <https://doi.org/10.1186/s12886-016-0320-3>
- [11] 李辰, 周跃华, 李福生, 等. Fs-Lasik 与 fs-Lasik Xtra 矫正近视术后角膜上皮重塑状态及角膜像差变化比较[J]. 中华实验眼科杂志, 2023, 41(8): 782-794.
- [12] Hashemi, H., Mohebbi, M. and Asgari, S. (2020) Standard and Accelerated Corneal Cross-Linking Long-Term Results: A Randomized Clinical Trial. *European Journal of Ophthalmology*, **30**, 650-657. <https://doi.org/10.1177/1120672119839927>
- [13] Kanellopoulos, A.J. and Asimellis, G. (2015) Combined Laser *in Situ* Keratomileusis and Prophylactic High-Fluence Corneal Collagen Crosslinking for High Myopia: Two-Year Safety and Efficacy. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, **41**, 1426-1433. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2014.10.045>
- [14] Seven, I., Roy, A.S. and Dupps Jr., W.J. (2014) Patterned Corneal Collagen Crosslinking for Astigmatism: Computational Modeling Study. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, **40**, 943-953. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2014.03.019>
- [15] 王彩霞, 高笑娇, 王家良. 去上皮与跨上皮快速角膜交联术在圆锥角膜中的疗效对比[J]. 实用临床医学, 2023, 24(3): 78-82.