

角膜胶原交联联合 RGPCL 治疗圆锥角膜的临床研究

徐英男, 蒋沁, 薛劲松

引用: 徐英男, 蒋沁, 薛劲松. 角膜胶原交联联合 RGPCL 治疗圆锥角膜的临床研究. 国际眼科杂志 2019;19(6):1035-1038

作者单位: (210005) 中国江苏省南京市, 南京医科大学附属眼科医院

作者简介: 徐英男, 毕业于潍坊医学院, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 角膜病。

通讯作者: 薛劲松, 毕业于南京医科大学, 主任医师, 研究方向: 角膜病. 25068411@qq.com

收稿日期: 2019-01-09 修回日期: 2019-04-30

摘要

目的: 观察角膜胶原交联(CXL)联合 RGPCL 治疗圆锥角膜的临床效果。

方法: 选取 2015-01/2017-01 在我院行去上皮加速 CXL 治疗的进展期圆锥角膜患者 51 例 51 眼, 根据治疗方式分为 A 组(30 眼, 行 CXL 后配戴框架眼镜)和 B 组(21 眼, 行 CXL 后配戴 RGPCL)。分别于治疗前和治疗后 12mo 观察两组患者最佳矫正视力(BCVA)、等效球镜度(SE)及角膜前后表面形态。

结果: 治疗前, 两组患者 BCVA、SE 及角膜形态各参数[角膜前表面最小曲率和最大曲率(K1 和 K2)、平均角膜曲率(Km)、角膜最大曲率(Kmax)、角膜顶点厚度、角膜最薄点厚度]均无明显差异($P>0.05$)。治疗后 12mo, B 组患者 BCVA 优于 A 组(0.11 ± 0.03 vs 0.26 ± 0.16), 角膜顶点厚度低于 A 组($431.8\pm 14.41\mu\text{m}$ vs $461.38\pm 32.68\mu\text{m}$) (均 $P<0.05$), 其余各参数两组之间均无明显差异($P>0.05$)。

结论: CXL 治疗圆锥角膜可延缓或控制圆锥角膜的进展, 联合配戴 RGPCL 可有效改善矫正视力。

关键词: 角膜胶原交联; 圆锥角膜; 硬性透气性角膜接触镜
DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2019.6.32

Clinical study on corneal collagen cross-linking combined with RGPCL in treatment of keratoconus

Ying-Nan Xu, Qin Jiang, Jin-Song Xue

The Affiliated Eye Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210005, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Jin-Song Xue. The Affiliated Eye Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210005, Jiangsu Province, China. 25068411@qq.com

Received: 2019-01-09 Accepted: 2019-04-30

Abstract

• **AIM:** To observe the safety and efficacy of epithelium-off corneal collagen cross-linking (CXL) combined with

rigid gas permeable contact lens (RGPCL) in treatment of progressive keratoconus.

• **METHODS:** From January 2015 to January 2017, 51 cases (51 eyes) of patients diagnosed with keratoconus and epithelium-off CXL treatment at the Eye Hospital of Nanjing Medical University were collected. The patients were divided into two groups according to whether they wore RGPCL or not after treatment. Group A: 30 eyes, epithelium-off CXL was removed and wear a framed mirror after treatment; Group B: 21 eyes, epithelium-off CXL was removed and RGPCL was worn after the condition was stable. Observed the best corrected visual acuity (BCVA), spherical equivalent (SE), minimum keratometry of the anterior corneal surface (K1), maximum keratometry of the anterior corneal surface (K2), mean keratometry (Km), maximal keratometry (Kmax), corneal vertex thickness, thinnest corneal thickness (TCT) before and 12mo after treatment.

• **RESULTS:** No statistically significant differences were found before the therapy between the two groups in BCVA, SE, K1, K2, Km, Kmax, corneal vertex thickness, and TCT between the two groups ($P>0.05$). 12mo after treatment, BCVA in group B was significantly higher than that in group A (0.11 ± 0.03 vs 0.26 ± 0.16), the corneal vertex thickness of group B was lower than that of group A ($431.8\pm 14.41\mu\text{m}$ vs $461.38\pm 32.68\mu\text{m}$) ($P<0.05$), there was no significant difference in other parameters between the two groups.

• **CONCLUSION:** Epithelium-off CXL can effectively delay or control the progression of keratoconus. Wearing RGPCL after treatment can effectively improve BCVA.

• **KEYWORDS:** corneal collagen cross-linking; keratoconus; rigid gas permeable contact lens

Citation: Xu YN, Jiang Q, Xue JS. Clinical study on corneal collagen cross-linking combined with RGPCL in treatment of keratoconus. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2019;19(6):1035-1038

0 引言

角膜胶原交联(corneal collagen crossing, CXL)是一种通过增加角膜纤维间的共价键连接和增强角膜的机械强度来阻止圆锥角膜病变的过程^[1], 于 1998 年由 Spoerl 等^[2]首次提出。CXL 是唯一可以延缓或阻止圆锥角膜进展的治疗方法, 目前临床上主要应用于治疗进行性圆锥角膜、角膜溃疡以及高度近视患者在准分子激光原位角膜磨镶术前减少术后近视回退或医源性角膜扩张的风险等^[3]。圆锥角膜由于角膜前突变形产生高度不规则散光, 导致像差增大, 是患者视觉质量低下的主要原因。框架眼镜往往无法良好矫正, 硬性透气性角膜接触镜(rigid gas permeable contact lens, RGPCL)通过与泪液镜的有效弥合

表1 两组患者治疗前的基本情况比较

组别	眼数	年龄(岁)	UCVA(LogMAR)	BCVA(LogMAR)	眼压(mmHg)	SE(D)	$\bar{x} \pm s$
A组	30	21.33±5.21	0.75±0.71	0.22±0.08	12.77±3.17	-7.11±4.61	
B组	21	21.05±5.00	0.80±0.75	0.30±0.19	12.48±2.52	-7.48±4.80	
<i>t</i>		0.196	0.543	0.252	0.349	0.272	
<i>P</i>		0.846	0.596	0.302	0.728	0.787	

注:A组:行去上皮加速 CXL 治疗后配戴框架镜;B组:行去上皮加速 CXL 治疗后配戴 RGPCL。

表2 两组患者治疗前后 BCVA 情况 ($\bar{x} \pm s, \text{LogMAR}$)

组别	眼数	治疗前	治疗后 12mo	<i>t</i>	<i>P</i>
A组	30	0.22±0.08	0.26±0.16	-1.584	0.113
B组	21	0.30±0.19	0.11±0.03	-3.235	<0.05
<i>t</i>		0.252	-2.412		
<i>P</i>		0.302	<0.05		

注:A组:行去上皮加速 CXL 治疗后配戴框架镜;B组:行去上皮加速 CXL 治疗后配戴 RGPCL。

表3 两组患者治疗前后 SE 情况 ($\bar{x} \pm s, \text{D}$)

组别	眼数	治疗前	治疗后 12mo	<i>t</i>	<i>P</i>
A组	30	-7.11±4.61	-7.21±4.66	-0.426	0.670
B组	21	-7.48±4.80	-6.80±3.01	-1.352	0.176
<i>t</i>		0.272	-0.221		
<i>P</i>		0.787	0.827		

注:A组:行去上皮加速 CXL 治疗后配戴框架镜;B组:行去上皮加速 CXL 治疗后配戴 RGPCL。

重塑成新的圆滑的中心光学界面,有效消除角膜散光,减少像差,可以为患者提供良好的矫正视力^[4]。我们对2015-01/2017-01确诊为进展期圆锥角膜的患者行去上皮加速 CXL 治疗,根据治疗后患者情况配戴框架镜或者 RGPCL,评估其临床效果。

1 对象和方法

1.1 对象 回顾性非随机分配对照研究。选取2015-01/2017-01在我院确诊为进展期圆锥角膜并行去上皮加速 CXL 治疗的患者51例,51眼纳入本研究,其中男38例,女13例,年龄11~34岁。按照治疗后有无配戴 RGPCL 分为两组。A组患者30例,30眼行去上皮加速 CXL 治疗后配戴框架镜,其中男24例,女6例;右眼19眼,左眼11眼。B组患者21例,21眼行去上皮加速 CXL 治疗后配戴 RGPCL,其中男14例,女7例;右眼19眼,左眼2眼。治疗前两组患者年龄、裸眼视力(uncorrected visual acuity, UCVA)、最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA)、等效球镜度(spherical equivalent, SE)差异均无统计学意义($P>0.05$),见表1。本研究经过南京医科大学眼科医院医学伦理委员会批准,且所有患者或其监护人在治疗前均签署知情同意书。

1.1.1 纳入标准 (1)确诊为原发性圆锥角膜,且处于进展期,圆锥角膜进展期评定标准:角膜最大曲率值(maximal keratometry, Kmax)增加1D以上和/或平均角膜曲率(mean keratometry, Km)增加1D以上和/或屈光散光增加1D以上和/或12~18mo内角膜厚度减少10%以上^[5-6];(2)去除角膜上皮后角膜基质最薄处厚度 $\geq 400\mu\text{m}$;(3)无其它影响视力的眼部疾病患者。

1.1.2 排除标准 (1)去除角膜上皮后角膜基质最薄处厚度 $<400\mu\text{m}$;(2)合并急性眼部感染或其它眼部活动性疾病者;(3)既往有眼部外伤史或手术史者;(4)存在眼底疾病等其它影响视力的疾病患者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患者治疗前常规行泪道冲洗,并进行视力、眼压等相关检查。治疗前1d常规滴用5g/L左氧氟沙星滴眼液,每小时一次。治疗前30min采用10g/L硝酸毛果芸香碱滴眼液点眼缩瞳,每5min一次,共3次;采用盐酸奥布卡因滴眼液进行表面麻醉,每5min一次,共3次。所有患者均行去上皮加速 CXL 治疗,刮除中央直径

约8mm范围的角膜上皮,角膜表面放置角膜硅胶环,滴1g/L核黄素溶液,每3min滴一次,持续30min。核黄素滴注结束后,在角膜中心进行超声角膜厚度测量,角膜厚度均达到400 μm ,裂隙灯下用钴蓝色光观察,可见核黄素渗透角膜全层直至前房。校准能量后,用紫外线A(ultraviolet A, UVA)照射仪照射角膜10min,波长370nm,能量密度9mW/cm²,照射期间每5min点1次1g/L核黄素溶液。照射完成后,配戴绷带式角膜接触镜,局部应用氧氟沙星眼膏点眼。治疗后滴用5g/L左氧氟沙星滴眼液,每日4次,用药1wk;1g/L溴芬酸钠滴眼液,每日3次,用药2wk;3g/L玻璃酸钠滴眼液促进角膜上皮修复,用药4wk。所有患者均于5d后摘除绷带式角膜接触镜,加用1g/L氟米龙滴眼液点眼,每日4次,每周递减1次,用药4wk。所有患者于CXL治疗后每日行裂隙灯显微镜检查,观察角膜炎症反应及上皮愈合情况,并调整用药。出院后定期随访,CXL治疗后3mo常规试戴 RGPCL,因不能耐受 RGPCL, RGPCL 矫正视力与框架眼镜 BCVA 差别在3行内、经济状况等原因者配戴框架眼镜(A组),其余患者选配 RGPCL(B组)。

1.2.2 观察指标 所有患者行 CXL 治疗前及治疗后12mo均进行常规视力、眼压、裂隙灯等检查,记录 BCVA、SE,采用 Pentacam 三维眼前节分析仪测量角膜前后表面形态,包括角膜前表面最小曲率(K1)、角膜前表面最大曲率(K2)、Km、Kmax、角膜顶点厚度、角膜最薄点厚度(thinnest corneal thickness, TCT),并观察治疗后不良反应发生情况。

统计学分析:采用 SPSS 18.0 软件对数据进行统计学分析。符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,治疗前后的比较采用配对样本 *t* 检验。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后 BCVA 情况 治疗前后,A组患者 BCVA 差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后12mo,B组患者 BCVA 较治疗前改善,且优于A组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.2 两组患者治疗前后屈光状态 治疗前后,两组患者的 SE 均无明显变化,且两组之间差异均无统计学意义($P>0.05$),见表3。

表 4 两组患者治疗前后角膜形态

组别	眼数	K1(D)				K2(D)			
		治疗前	治疗后 12mo	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前	治疗后 12mo	<i>t</i>	<i>P</i>
A 组	30	45.80±4.25	45.85±4.43	-0.283	0.777	49.46±4.63	49.50±4.75	-0.392	0.695
B 组	21	48.88±5.12	49±6.04	-2.271	0.786	55.26±5.54	55.00±6.63	-0.405	0.686
<i>t</i>		-0.796	-1.105			-1.371	-1.948		
<i>P</i>		0.430	0.282			0.177	0.066		

组别	眼数	Km(D)				Kmax(D)			
		治疗前	治疗后 12mo	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前	治疗后 12mo	<i>t</i>	<i>P</i>
A 组	30	47.38±4.21	47.52±4.26	-0.423	0.672	56.10±9.35	56.25±9.28	-0.430	0.667
B 组	21	51.86±5.28	51.60±6.58	-0.542	0.588	67.16±10.60	66.00±11.07	-1.826	0.068
<i>t</i>		-1.191	-1.525			-1.207	-1.878		
<i>P</i>		0.240	0.142			0.233	0.075		

组别	眼数	角膜顶点厚度(μm)				TCT(μm)			
		治疗前	治疗后 12mo	<i>t</i>	<i>P</i>	治疗前	治疗后 12mo	<i>t</i>	<i>P</i>
A 组	30	474.00±32.46	461.38±32.68	-1.034	0.301	457.63±40.56	453.25±33.06	-0.440	0.660
B 组	21	437.60±26.02	431.80±14.41	-0.944	0.345	423.80±18.65	426.20±16.29	-0.135	0.892
<i>t</i>		0.906	2.152			0.558	0.104		
<i>P</i>		0.370	0.044			0.580	0.069		

注:A 组:行去上皮加速 CXL 治疗后配戴框架镜;B 组:行去上皮加速 CXL 治疗后配戴 RGPCL。

2.3 两组患者治疗前后角膜形态 治疗后 12mo, 两组患者 K1、K2、Km、Kmax、角膜顶点厚度、TCT 分别与同组治疗前比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗前, 两组患者之间角膜形态各参数比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗后 12mo, B 组患者角膜顶点厚度低于 A 组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 其余各参数两组之间差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 4。

2.4 不良反应发生情况 CXL 治疗后第 1d, 所有患者均有眼红、畏光、流泪、眼部异物感等症状, 5 例患者有明显疼痛感, 均于 5d 内疼痛感消失, 5d 后均摘除绷带式角膜接触镜, 角膜上皮均愈合。随访期间均未出现角膜上皮延迟愈合、角膜溃疡、角膜溶解、角膜内皮失代偿等并发症, CXL 治疗后 1mo 内均出现不同程度的角膜水肿和角膜上皮雾状混浊 (haze) (1 级), 1mo 后均消失。

3 讨论

圆锥角膜属于较常见的屈光性疑难疾病, 好发于青少年时期^[7]。进展期圆锥角膜多表现为近视度和散光度的快速增加, 导致视力明显下降。目前临床上 CXL 治疗圆锥角膜的方式有很多种, 包括去上皮 CXL、跨上皮 CXL、加速 CXL、个性化定制 CXL 等多种方式。去上皮 CXL 可以有效阻止圆锥角膜的进展, 但是去上皮与显著的术后疼痛等并发症相关。Ghanem 等^[8]前瞻性研究中, 43% 患者去上皮 CXL 后第 1d 有 4~5 级疼痛 (在 0~5 的范围内, 5 级是最严重的疼痛), 第 2d 下降到 24%。本研究中, 所有患者治疗后第 1d 起局部予以非甾体抗炎药缓解眼部疼痛, 5 例患者治疗后第 1d 有明显疼痛, 其余患者未见明显疼痛, 所有患者在 5d 内疼痛消失。研究发现, 使用经典去上皮 CXL 后无菌浸润的发生率为 7.6%^[9], 在我们的观察中, 均未出现无菌性浸润、角膜上皮延迟愈合、角膜溃疡、角膜溶解、角膜内皮失代偿等并发症, 这与既往研究^[10]结果一致。

时间长 (30min), 患者依从性不佳, 影响手术中的持续精确对焦及疗效。近年来, 有学者认为采用加速 CXL 可能是更适宜的治疗方法。与标准 CXL 相比, 加速 CXL 在 UVA 交联的背景下, 递送相同剂量能量, 通过施加更高的照度缩短治疗持续时间。Shetty 等^[11]报道了 138 例 138 眼患者行标准 CXL 与加速 CXL 的研究, 随访 1a 中, 加速 CXL (9mW/cm², 10min 和 18mW/cm², 5min) 与标准 CXL 具有相似的结果, 但是加速 CXL 可明显缩短治疗时间, 且无不良反应发生。本研究采用加速 CXL 治疗进展期圆锥角膜, 治疗后 12mo 两组患者 SE 较治疗前均未见明显改变, 这与 Elbaz 等^[12]研究结果相似, 该研究中术后 1a 仅 UCVA 显著改善, SE 及 K 值无显著变化。我们发现, A 组患者治疗后 BCVA 和治疗前未见明显差异, 说明 CXL 虽然不能直接提高患者视力, 但可以控制或者延缓进展期圆锥角膜患者视力进一步下降。

角膜形态学参数是衡量圆锥角膜是否进展的关键指标。Wittig-Silva 等^[6]发现接受 CXL 治疗后 Kmax 明显变平, 并有改善视力的趋势, 且在治疗后 4a 角膜曲率持续变平。另有研究进行长期随访证明, 圆锥角膜患者的角膜地形和波前参数在 CXL 治疗 1a 后明显改善, 并且在之后的 7a 继续改善^[13]。而在本研究中, 两组患者随访 12mo K1、K2、Km、Kmax 较治疗前差异均无统计学意义, 这与胡敏等^[14]研究结果一致, 说明加速 CXL 有效控制了圆锥角膜的进展, 但其照射强度和照射时间等参数的合理配置还需更多样本的进一步研究。有研究报道 TCT 在 CXL 治疗后第 3mo 时降低到最低值, 继而增厚, 整体变化规律为先降低后逐渐增厚^[10]。Chow 等^[15]报道去上皮 CXL 治疗后 1a TCT 变薄 5%, 这与我们的研究结果不同。本研究中, 两组患者治疗前、治疗后 12mo TCT 差异无统计学意义, B 组治疗后角膜顶点厚度较 A 组有所变薄。目前 CXL 治疗后的角膜厚度变化仍存在争议, 还需更多样本和长期的随访进一步验证。

标准去上皮 CXL 紫外线辐照度低 (3mW/cm²), 照射

临床研究表明,配戴 RGPCL 可以大幅度减少圆锥角膜患者的散光和像差,获得良好的 BCVA^[16]。与框架眼镜比较,RGPCL 的优势在于与眼表泪液膜有效弥合,利用泪液镜自然消除不规则散光,同时显著降低棱镜效应,使视网膜无明显缩小和变形^[17]。本研究中,B 组患者治疗后 BCVA 较治疗前明显改善,且 A、B 两组患者相比,B 组患者治疗后 BCVA 明显优于 A 组,这与 B 组患者治疗后配戴 RGPCL 密切相关。

圆锥角膜患者的 RGPCL 验配荧光素图表现为三种结果,分别为三点接触、顶端充盈和顶端压迫^[18]。本研究中,B 组患者均表现为三点接触式,因为它可以提供稳定的配适和 BCVA,患者依从性好。由于圆锥角膜患者角膜形状畸变,其理想的 RGPCL 验配需经过很多次诊断片的试戴和调整,因此需要更高的验配技术和花费较多的时间和精力^[19],通过改进 RGPCL 的镜片设计、制作工艺和提高验配技术,如根据角膜表面形态个性化定制镜片、巩膜镜等,可以使更多的圆锥角膜患者提高对配戴 RGPCL 的依从性,从而进一步改善视觉质量^[20]。

综上所述,应用去上皮加速 CXL 治疗圆锥角膜是一种安全有效的治疗方法,可以有效延缓或阻止圆锥角膜的进展,治疗后规范验配合适的 RGPCL 对提高患者视觉质量非常重要,其远期效果还需进一步的观察和研究。

参考文献

- 1 Wollensak G. Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope. *Curr Opin Ophthalmol* 2006;17(4):356-360
- 2 Spoerl E, Huhle M, Seiler T. Induction of cross-links in corneal tissue. *Exp Eye Res* 1998;66(1):97-103
- 3 Wollensak G, Spoerl E, Wilsch M, et al. Endothelial cell damage after riboflavin-ultraviolet-A treatment in the rabbit. *J Cataract Refract Surg* 2003;29(9):1786-1790
- 4 Binder PS. Ectasia after laser *in situ* keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2003;29(9):2419-2429
- 5 O'Brart DP, Chan E, Samaras K, et al. A randomised, prospective study to investigate the efficacy of riboflavin/ultraviolet A (370nm)

- corneal collagen cross-linkage to halt the progression of keratoconus. *Br J Ophthalmol* 2011;95(11):1519-1524
- 6 Wittig-Silva C, Chan E, Islam FM, et al. A randomized, controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: Three-year results. *Ophthalmology* 2014;121(4):812-821
- 7 Vazirani J, Basu S. Keratoconus: Current perspectives. *Clin Ophthalmol* 2013;7:2019-2030
- 8 Ghanem VC, Ghanem RC, De Oliveira R. Postoperative pain after corneal collagen cross-linking. *Cornea* 2013;32(1):20-24
- 9 Koller T, Mrochen M, Seiler T. Complication and failure rates after corneal crosslinking. *J Cataract Refract Surg* 2009;35(8):1358-1362
- 10 窦晓晓,徐艳云,朱伟,等.角膜胶原交联术治疗青少年圆锥角膜的临床效果. *中华眼视光学与视觉科学杂志* 2017;5(19):291-295
- 11 Shetty R, Pahuja NK, Nuijts RM, et al. Current protocols of corneal collagen cross-linking: Visual, refractive, and tomographic outcomes. *Am J Ophthalmol* 2015;160(2):243-249
- 12 Elbaz U, Shen C, Lichtinger A, et al. Accelerated (9mW/cm²) corneal collagen crosslinking for keratoconus - A 1-year follow-up. *Cornea* 2014;33(8):769-773
- 13 O'Brart DP, Patel P, Lascaratos G, et al. Corneal Cross-linking to Halt the Progression of Keratoconus and Corneal Ectasia: Seven-Year Follow-up. *Am J Ophthalmol* 2015;160(6):1154-1163
- 14 胡敏,曾庆延.经上皮角膜胶原交联术治疗圆锥角膜的三种方法比较. *中华眼外伤职业眼病杂志* 2017;39(7):500-505
- 15 Chow VW, Chan TC, Yu M, et al. One-year outcomes of conventional and accelerated collagen crosslinking in progressive keratoconus. *Sci Rep* 2015;5:14425
- 16 Jinabhai A, Radhakrishnan H, Tromans C, et al. Visual performance and optical quality with soft lenses in keratoconus patients. *Ophthalmic Physiol Opt* 2012;32(2):100-116
- 17 谢培英.图释圆锥角膜.北京:北京大学医学出版社 2009:12-13
- 18 Leung KK. RGP fitting philosophies for keratoconus. *Clin Exp Optom* 1999;82(6):230-235
- 19 常枫,沈政伟,陈云辉,等.OCULUS 角膜地形图引导下的硬性透氧性角膜接触镜矫治圆锥角膜的验配. *眼科新进展* 2011;31(7):667-669
- 20 谢培英.重视圆锥角膜的非手术光学矫正与治疗. *中华眼视光学与视觉科学杂志* 2015;17(1):1-3