

角膜基质透镜植入联合角膜胶原交联术治疗圆锥角膜术后角膜上皮重塑

贺婷, 申笛, 孙西宇, 周堃, 王亚妮, 韦伟

引用: 贺婷, 申笛, 孙西宇, 等. 角膜基质透镜植入联合角膜胶原交联术治疗圆锥角膜术后角膜上皮重塑. 国际眼科杂志 2023; 23(12):2070-2076

基金项目: 陕西省科技厅自然科学基金项目 (No.2022SF-404); 陕西省自然科学基金基础研究计划一般(面上)项目 (No.2021JM-593)

作者单位: (710002) 中国陕西省西安市, 西北大学附属第一医院西安市第一医院眼科 陕西省眼科研究所 陕西省眼科学重点实验室 陕西省眼科疾病临床医学研究中心

作者简介: 贺婷, 毕业于空军军医大学, 硕士, 住院医师, 研究方向: 屈光手术。

通讯作者: 韦伟, 毕业于哈尔滨医科大学, 硕士, 主任医师, 副院长, 研究方向: 屈光手术. 32691402@qq.com

收稿日期: 2023-07-16 修回日期: 2023-11-10

摘要

目的: 观察飞秒激光辅助下的角膜基质透镜植入联合角膜胶原交联术(SLAK-CXL)治疗进展期圆锥角膜术后角膜上皮重塑情况, 探讨角膜上皮重塑规律和影响因素, 为进一步屈光矫正提供良好的时机选择。

方法: 回顾性、观察性研究。纳入2020-09/2021-10于我院接受SLAK-CXL的圆锥角膜患者28例29眼, 记录手术前后视力、眼压(IOP)、屈光度、角膜曲率及角膜上皮厚度(CET), 观察CET变化趋势, 并根据透镜厚度和植入深度分析影响CET变化的因素。

结果: 与术前比较, 纳入患者术后1mo角膜前表面曲率平坦值(K_f)和陡峭值(K_s)均升高($P<0.05$), 术后1、2、6mo, 1a角膜最薄点厚度(TCT)均升高($P<0.05$)。纳入患者术后CET随时间变化而变化, 中央区CET变化趋势较明显。与术前相比, 术后1、2、6mo, 1a旁中央区上方、鼻上方、鼻侧和颞上方CET均降低, 中周区上方、颞侧、颞上方CET均降低, 外周区鼻上方CET均增加。术后1a, 不同植入透镜深度和厚度患者各分区角膜上皮厚度变化量均无差异($P>0.05$)。

结论: 首次发现SLAK-CXL治疗圆锥角膜术后角膜形态发生变化, CET呈先减少再增加再减少趋势, 术后1a中央区、旁中央区CET降低, 中周区、外周区CET增加, 且角膜上皮重塑程度与术中植入透镜深度和厚度均无关。

关键词: 角膜基质透镜植入; 角膜胶原交联术; 角膜上皮; 上皮厚度; 圆锥角膜

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.12.25

Corneal epithelial remodeling following stromal lenticule addition keratoplasty combined with corneal collagen cross-linking for the treatment of keratoconus

Ting He, Di Shen, Xi-Yu Sun, Kun Zhou, Ya-Ni Wang, Wei Wei

Foundation items: Natural Science Foundation of Shaanxi Provincial Department of Science and Technology (No.2022SF-404); Natural Science Basic Research Foundation of Shaanxi Province (General Program) (No.2021JM-593)

The First Affiliated Hospital of Northwestern University; Department of Ophthalmology, Xi'an No. 1 Hospital; Shaanxi Institute of Ophthalmology; Shaanxi Key Laboratory of Ophthalmology; Clinical Research Center for Ophthalmology Diseases of Shaanxi Province; Xi'an 710002, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Wei Wei. The First Affiliated Hospital of Northwestern University; Department of Ophthalmology, Xi'an No.1 Hospital; Shaanxi Institute of Ophthalmology; Shaanxi Key Laboratory of Ophthalmology; Clinical Research Center for Ophthalmology Diseases of Shaanxi Province; Xi'an 710002, Shaanxi Province, China. 32691402@qq.com

Received:2023-07-16 Accepted:2023-11-10

Abstract

• **AIM:** To observe the epithelial remodeling of femtosecond laser-assisted stromal lenticule addition keratoplasty combined with corneal collagen cross-linking (SLAK-CXL) in patients with progressive keratoconus, investigate the remodeling rules of corneal epithelial and influencing factors, and provide clinical data for further refractive correction.

• **METHODS:** Retrospective and observational study. A total of 28 keratoconus patients (29 eyes) who received SLAK-CXL from September 2020 to October 2021 were included. Preoperative and postoperative visual acuity, intraocular pressure (IOP), diopter, keratometry and corneal epithelial thickness (CET) were recorded. The trend of CET change was observed. The factors affecting CET were analyzed according to the thickness and depth of the lenticule.

• **RESULTS:** Flattest meridian keratometry (K_f) and steepest meridian keratometry (K_s) at 1mo postoperatively were significantly larger than those preoperatively ($P<0.05$). The thinnest corneal thickness

(TCT) at 1, 2, 6mo and 1a postoperatively were significantly larger than preoperative ($P < 0.05$). The CET changed with time, with the central CET showing a larger variation tendency. The CET of superior, superior nasal, nasal, superior temporal in paracentral area were thinned, the CET of superior, temporal, superior temporal in midperipheral area were thinned, while the CET of superior nasal was thickened in peripheral area at 1, 2, 6mo and 1a postoperatively. The variation of CET was not correlated with the thickness or depth of lenticule at 1a postoperatively ($P > 0.05$).

• **CONCLUSIONS:** It is firstly found that the corneal morphology has changed after SLAK-CXL. CET decreases and then increases and then decreases again. At 1a postoperatively, the CET of the central and paracentral areas is thinner, while the CET of the midperipheral and peripheral areas is thicker. The degree of epithelial remodeling is not correlated with lenticule thickness or depth.

• **KEYWORDS:** stromal lenticule addition keratoplasty; corneal collagen cross-linking; corneal epithelium; epithelial thickness; keratoconus

Citation: He T, Shen D, Sun XY, *et al.* Corneal epithelial remodeling following stromal lenticule addition keratoplasty combined with corneal collagen cross-linking for the treatment of keratoconus. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023;23(12):2070-2076

0 引言

圆锥角膜发病率为 0.05%~2.3%，是一种以进行性角膜扩张和角膜中央变薄为特征^[1]的角膜营养不良，表现为矫正视力下降，近视、角膜不规则散光加重，最终可导致失明^[2]。目前，圆锥角膜的治疗方法有配戴硬性角膜接触镜 (rigid gas-permeable, RGP)、角膜基质环植入术 (intracorneal ring segment implantation, ICRS)、角膜胶原交联术 (corneal collagen cross-linking, CXL) 和角膜移植术^[3-6]。CXL 可有效稳定圆锥角膜的进展，但 CXL 受到角膜厚度的限制^[4,7]。穿透性角膜移植术 (penetrating keratoplasty, PKP) 通常是提高视力的首选治疗方法，但是受到供体数量的限制^[8-9]。近年来，将飞秒激光小切口角膜基质透镜取出术 (small-incision lenticule extraction, SMLIE) 获得的角膜基质透镜用于角膜移植可治疗不同类型的角膜疾病，如圆锥角膜^[10-16]。此外，飞秒激光辅助下的角膜基质透镜植入 (femtosecond laser-assisted stromal lenticule addition keratoplasty, SLAK) 后再进行 CXL 可进一步防止角膜扩张，从而控制圆锥角膜的进展^[17-18]。然而，研究发现，SLAK 后角膜上皮厚度 (corneal epithelial thickness, CET) 会发生变化^[19-20]。有研究对 CXL 术后患者进行随访也发现了角膜上皮重塑^[4,21]。但目前尚未有研究发现飞秒激光辅助下的角膜基质透镜植入联合角膜胶原交联术 (SLAK-CXL) 术后是否会发生角膜上皮重塑，也没有研究证实 SLAK-CXL 术后影响角膜上皮重塑的因素。因此，本研究通过分析接受 SLAK-CXL 的圆锥角膜患者的随访资料探究术后角膜上皮的重塑规律。

1 对象和方法

1.1 对象 回顾性、观察性研究。收集 2020-09/2021-10 于西安市第一医院激光近视治疗中心接受 SLAK-CXL 的圆锥角膜患者 28 例 29 眼，其中男 21 例 21 眼，女 7 例 8 眼，平均年龄 24.21 ± 5.90 岁。纳入标准：(1) 年龄 18~40 岁；(2) 确诊为原发性圆锥角膜 (进展期)；(3) 停戴角膜接触镜至少 1mo；(4) 角膜最薄点厚度 (thinnest corneal thickness, TCT) $< 400 \mu\text{m}$ 。排除标准：(1) 严重的角膜瘢痕或混浊；(2) 全身性疾病病史；(3) 既往有眼外伤及眼部手术史。本研究遵循《赫尔辛基宣言》，经西安市第一医院伦理委员会批准 (伦理审批号：202109)。所有受体患者术前均被告知相关风险，所有供体患者均被告知其角膜基质透镜将被利用，排除存在人类免疫缺陷病毒、梅毒螺旋体、乙型肝炎和丙型肝炎等，并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 检查方法 纳入患者术前均检查裸眼视力 (uncorrected distance visual acuity, UDVA) 和矫正视力 (corrected distance visual acuity, CDVA)、眼压 (intraocular pressure, IOP)、屈光度、角膜曲率，并使用 Sirius 三维眼前节成像仪测量 TCT、角膜前表面曲率平坦值 (flattest meridian keratometry, K_f) 和陡峭值 (steepest meridian keratometry, K_s)，使用 RTVue100 前节 OCT 内置系统软件测量 CET，其中 OCT 检查前 2h 内嘱患者不使用任何药物，由同一位经验丰富的技术人员在半暗室环境中测量以瞳孔为中心的直径 9mm 范围内 CET，分为中央区 (0~2mm)、旁中央区 (2~5mm)、中周区 (5~7mm) 和外周区 (7~9mm) 4 个区域，再将旁中央区、中周区和外周区分为上方 (S)、鼻上方 (SN)、鼻侧 (N)、鼻下方 (IN)、下方 (I)、颞下方 (IT)、颞侧 (T)、颞上方 (ST) 共 25 个区域 (图 1)，采用 OCT 内置系统软件自动分析得出每个区域的 CET。

1.2.2 手术方法

1.2.2.1 角膜基质透镜的制备 供体透镜来自已知屈光度、大小和厚度的当日行 SMILE 手术的患者，选择散光低于 -0.5D 的基质透镜行后期植入。采用 VisuMax 飞秒激光进行 SMILE 手术，脉冲重复频率为 500kHz，能量为 33nJ，光斑距离为 4.5mm。具体参数：基质透镜直径 (光学区) 6.5~6.7mm，边切角度 130 度，角膜帽直径 7.5mm，厚度 110~200 μm ，以 2mm 长度侧切口完整取出基质透镜。

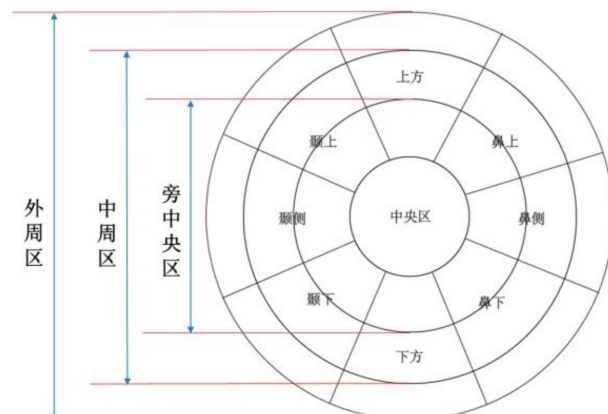


图 1 角膜上皮分区示意图 (以右眼为例)。

术中提取的基质透镜暂存于平衡盐水溶液(balanced salt solution, BSS)中保存。

1.2.2.2 SLAK-CXL 患者术眼行表面麻醉,将瞳孔散大至直径8mm以上,使用VisuMax飞秒激光制作角膜基质囊袋,囊袋切口3mm,深度110~216 μm ,直径7.0~7.5mm,使用透镜分离器钝性分开囊袋。将0.25%核黄素注入囊袋,同时浸泡待植入的角膜基质透镜10min,随后使用BSS冲洗囊袋及基质透镜。使用透镜镊钳夹住透镜后通过切口置入囊袋,以圆锥角膜的锥顶位置为中心,将基质透镜铺平,用Weck Cel海绵擦拭角膜,以去除界面上多余的液体。采用KXL角膜交联仪行紫外线脉冲式照射(1s亮,1s暗),紫外线波长370nm,能量强度45mW/cm²,照射4min,总能量5.4J/cm²。术毕配戴角膜绷带镜。

1.2.2.3 术后处理 术后给予0.3%加替沙星滴眼液(每日3次)、小牛血去蛋白提取物滴眼液(每日4次)、0.1%溴芬酸钠滴眼液(每日2次),持续1wk。术后4d角膜上皮愈合后摘除角膜绷带镜,加用0.1%氟米龙滴眼液(每日6次),持续6wk,每周递减1次;羟丙甲纤维素滴眼液(每日4次),持续3mo;0.05%环孢素滴眼液(每日3次),持续3mo。

1.2.3 观察指标 记录术中植入透镜参数。嘱患者术后2wk,1,2,6mo,1a复查,检查视力、IOP、屈光度及CET,并计算角膜上皮厚度变化量(术后CET-术前CET),检查方法同术前。

统计学分析:使用SPSS 19.0统计软件对数据进行统计学分析。计量资料经Kolmogorov-Smirnov正态性检验和方差齐性检验,以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,重复测量数据采用重复测量数据的方差分析,术后各时间点与术前的比较采用Dunnett-t检验;两组间比较采用独立样本t

检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 手术情况 纳入患者术中植入透镜均为凸透镜,透镜直径 $6.70\pm 0.23\text{mm}$ 、厚度 $102.00\pm 15.61\mu\text{m}$ 、底高 $16.38\pm 3.25\mu\text{m}$ 、球镜度数 $-4.65\pm 1.20\text{D}$ 、柱镜度数 $-0.17\pm 0.22\text{D}$ 、等效球镜度数(spherical equivalent, SE) $-4.73\pm 1.18\text{D}$ 。手术均顺利完成,术后未见透镜移位、皱褶、排异反应及角膜感染等异常情况。

2.2 手术前后视力和 IOP 及屈光度 术后1a,纳入患者UDVA较术前降低,CDVA较术前改善,IOP较术前升高,球镜度数和SE较术前增大,柱镜度数较术前减小,但差异均无统计学意义($P>0.05$),见表1。

2.3 手术前后角膜形态变化 术后1a,纳入患者 K_t 、 K_s 和TCT均较术前增加;术后1mo,纳入患者 K_t 为 $57.85\pm 5.35\text{D}$ 、 K_s 为 $63.55\pm 5.84\text{D}$,与术前相比差异均有统计学意义($P<0.05$);术后1,2,6mo,1a,纳入患者TCT分别为 456.60 ± 49.85 、 433.64 ± 21.09 、 437.56 ± 48.72 、 $439.64\pm 33.15\mu\text{m}$,与术前相比差异均有统计学意义($P<0.05$),见表2,图2。

2.4 手术前后角膜上皮厚度变化 术后2wk,中央区、旁中央区、中周区和外周区CET均较术前降低;术后1mo,中央区和旁中央区CET升至最高,中周区和外周区CET稍有增加,但仍低于术前;术后1a,中央区和旁中央区CET与术前相比分别降低 1.09 ± 7.11 、 $2.42\pm 5.80\mu\text{m}$,中周区和外周区CET与术前相比分别增加 1.60 ± 5.30 、 $0.88\pm 6.67\mu\text{m}$,见表3,图3。

术后2wk,旁中央区上方和颞上方CET减少较多,分别减少 8.80 ± 5.02 、 $9.60\pm 5.94\mu\text{m}$;中周区鼻侧、鼻下方和下方CET减少较多,分别减少 9.60 ± 9.32 、 9.60 ± 9.71 、 $8.40\pm$

表1 手术前后视力和 IOP 及屈光度

时间	UDVA(LogMAR)	CDVA(LogMAR)	IOP(mmHg)	球镜度数(D)	柱镜度数(D)	SE(D)	$\bar{x}\pm s$
术前	1.25 \pm 0.41	0.56 \pm 0.34	8.91 \pm 2.79	-11.60 \pm 7.08	-5.99 \pm 4.27	-14.60 \pm 7.17	
术后2wk	1.46 \pm 0.25	0.72 \pm 0.05	9.00 \pm 1.00	-12.95 \pm 2.49	-5.55 \pm 0.67	-15.73 \pm 2.51	
术后1mo	1.40 \pm 0.33	0.76 \pm 0.37	10.56 \pm 2.50	-12.30 \pm 6.58	-5.11 \pm 1.27	-14.85 \pm 6.56	
术后2mo	1.40 \pm 0.35	0.56 \pm 0.29	9.82 \pm 2.64	-12.52 \pm 7.58	-5.07 \pm 2.88	-14.94 \pm 7.82	
术后6mo	1.48 \pm 0.46	0.52 \pm 0.22	11.50 \pm 3.07	-14.22 \pm 7.97	-2.83 \pm 3.15	-15.64 \pm 7.89	
术后1a	1.45 \pm 0.40	0.50 \pm 0.27	10.56 \pm 1.42	-14.81 \pm 7.65	-4.56 \pm 2.62	-17.09 \pm 7.11	
F	0.745	1.742	1.460	0.934	1.131	0.680	
P	0.592	0.137	0.217	0.465	0.271	0.640	



图2 手术前后前节 OCT 角膜剖面图 A:术前;B:术后6mo。

表2 手术前后角膜形态参数变化

时间	K_t (D)	K_s (D)	TCT(μm)
术前	52.36±5.60	57.50±6.39	372.93±29.73
术后 2wk	53.30±4.26	57.18±5.46	405.77±63.49
术后 1mo	57.85±5.35 ^a	63.55±5.84 ^a	456.60±49.85 ^a
术后 2mo	55.05±4.32	59.98±6.03	433.64±21.09 ^a
术后 6mo	55.87±5.93	59.18±6.07	437.56±48.72 ^a
术后 1a	56.08±3.21	60.35±2.95	439.64±33.15 ^a
F	3.044	2.467	8.812
P	0.015	0.040	<0.001

注:^aP<0.05 vs 术前。

表3 不同区域角膜上皮厚度变化量

分区	术后 2wk	术后 1mo	术后 2mo	术后 6mo	术后 1a
中央区	-0.40±3.36	5.63±8.86	1.62±6.28	2.85±7.55	-1.09±7.11
旁中央区	-5.85±5.18	0.24±9.43	-2.29±6.96	-0.51±6.62	-2.42±5.80
上方	-8.80±5.02	-3.94±9.31	-6.00±8.01	-1.54±8.49	-6.09±4.35
鼻上方	-6.20±4.60	-2.88±8.94	-5.00±7.62	-1.85±7.00	-2.73±5.99
鼻侧	-3.80±6.69	-1.44±6.79	-5.31±6.54	-1.69±6.91	-4.64±6.23
鼻下方	-3.20±2.59	1.50±7.16	-0.38±7.00	1.08±6.32	-2.91±2.88
下方	-5.80±5.45	2.44±7.63	2.85±5.61	0.62±6.45	1.55±4.93
颞下方	-5.00±6.60	3.88±8.63	1.31±4.37	0.85±3.96	1.00±6.66
颞侧	-4.40±2.97	4.31±12.09	-0.69±4.63	0.77±5.29	-0.73±5.02
颞上方	-9.60±5.94	-1.94±11.58	-5.08±6.30	-2.31±8.11	-4.82±6.05
中周区	-7.50±6.08	-2.59±7.72	-2.83±5.74	-0.96±6.89	1.60±5.30
上方	-6.00±2.12	-3.06±7.66	-2.38±8.95	-1.15±8.04	-0.45±7.85
鼻上方	-7.40±4.22	0.31±7.64	-1.15±7.09	-0.54±5.47	4.18±5.00
鼻侧	-9.60±9.32	-2.38±8.59	-2.46±5.33	-2.38±7.46	2.18±4.36
鼻下方	-9.60±9.71	-2.38±9.97	-2.46±6.60	0.38±7.33	1.27±4.20
下方	-8.40±9.15	-4.13±5.91	-2.31±3.52	-0.08±7.00	4.00±5.18
颞下方	-6.60±5.90	-1.94±5.67	-2.85±3.05	0.54±6.55	2.73±6.99
颞侧	-5.60±3.65	-0.81±7.84	-3.23±4.51	-0.85±8.34	-0.18±2.52
颞上方	-6.80±1.92	-6.38±7.44	-5.77±5.04	-3.62±5.16	-0.91±2.98
外周区	-2.70±4.82	-1.05±8.19	-0.29±6.32	1.00±6.28	0.88±6.67
上方	0.20±4.15	-0.13±6.41	0.62±10.46	3.08±10.51	1.00±9.81
鼻上方	-4.20±2.78	2.94±6.06	1.23±7.06	2.85±5.46	4.36±5.32
鼻侧	-6.80±7.98	-1.31±11.44	2.15±6.07	-0.77±5.64	1.36±3.41
鼻下方	-4.20±2.95	-0.75±10.44	0.69±6.00	0.15±4.98	1.09±3.75
下方	-2.60±7.44	-3.94±7.24	-2.69±3.50	-0.38±4.56	1.27±5.80
颞下方	-3.00±1.87	-2.50±6.69	-2.38±4.13	0.77±6.31	0.45±7.03
颞侧	-0.60±1.95	1.44±6.74	-1.31±5.39	0.08±6.05	-1.45±7.95
颞上方	-0.40±4.16	-4.13±7.84	-0.62±5.44	2.23±5.17	-1.09±8.11

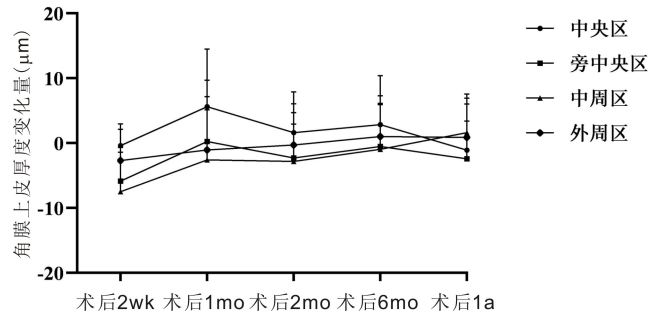


图3 术后不同分区角膜上皮厚度变化量。

9.15 μm ;外周区鼻侧 CET 减少较多,减少 6.80±7.98 μm 。术后 1mo,旁中央区上方和颞侧 CET 变化较多,分别改变 -3.94±9.31、4.31±12.09 μm ;中周区颞上方 CET 减少较多,减少 6.38±7.44 μm ;外周区下方和颞上方 CET 减少较多,分别减少 3.94±7.24、4.13±7.84 μm 。术后 2mo,旁中央区上方 CET 减少较多,减少 6.00±8.01 μm ;中周区颞上方 CET 减少较多,减少 5.77±5.04 μm ;外周区下方和颞下方 CET 减少较多,分别减少 2.69±3.50、2.38±4.13 μm 。术后 6mo,旁中央区颞上方 CET 减少较多,减少 2.31±8.11 μm ;中周区颞上方 CET 减少较多,减少 3.62±5.16 μm ;外周区上方和鼻上方 CET 增加较多,分别增加 3.08±10.51、2.85±

5.46 μm 。术后 1a,旁中央区上方和颞上方 CET 减少较多,分别减少 6.09±4.35、4.82±6.05 μm ;中周区鼻上方和下方 CET 增加较多,分别增加 4.18±5.00、4.00±5.18 μm ;外周区鼻上方 CET 增加较多,增加 4.36±5.32 μm ,见表 3。

2.5 植入透镜深度对角膜上皮厚度的影响 根据术中植入透镜深度将纳入患者分为深度较浅组(植入深度<150 μm ,14例14眼)和深度较深组(植入深度 \geq 150 μm ,14例14眼)。术后 1a,深度较浅组患者 CET 变化较明显,旁中央区和外周区 CET 减少较多;中周区 CET 增加较多,以鼻上方和鼻侧 CET 增加较为明显;但深度较浅组和深度较深组患者各分区 CET 变化量比较,差异均无

统计学意义 ($P>0.05$), 见表4, 图4。

2.6 植入透镜厚度对角膜上皮厚度的影响 根据术中植入透镜的厚度将纳入患者分为薄透镜组(透镜厚度 $<100\mu\text{m}$, 14例14眼)和厚透镜组(透镜厚度 $>100\mu\text{m}$, 14例14眼)。术后1a, 薄透镜组患者中央区 CET 减少较

多;厚透镜组患者旁中央区上方、鼻下方、颞下方、颞上方 CET 变化较多, 中周区鼻上方、鼻侧、下方、颞下方 CET 变化较多, 外周区上方、鼻上方 CET 变化较多, 但薄透镜组和厚透镜组患者各分区 CET 变化量比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 见表5, 图5。

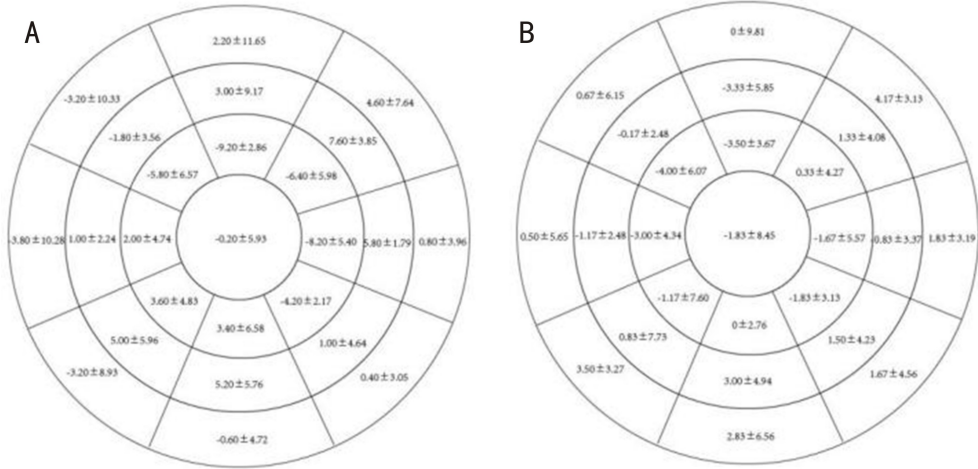


图4 不同透镜植入深度患者角膜上皮厚度变化量 A:深度较浅组;B:深度较深组。

表4 不同植入透镜深度患者角膜上皮厚度变化量 ($\bar{x}\pm s, \mu\text{m}$)

分区	深度较浅组 (n=14)	深度较深组 (n=14)	t	P
中央区	-0.20±5.93	-1.83±8.45	0.363	0.725
旁中央区				
上方	-9.20±2.86	-3.50±3.67	-2.820	0.051
鼻上方	-6.40±5.98	0.33±4.27	-2.178	0.057
鼻侧	-8.20±5.40	-1.67±5.57	-1.962	0.081
鼻下方	-4.20±2.17	-1.83±3.13	-1.426	0.188
下方	3.40±6.58	0±2.76	1.159	0.276
颞下方	3.60±4.83	-1.17±7.60	1.208	0.258
颞侧	2.00±4.74	-3.00±4.34	1.826	0.101
颞上方	-5.80±6.57	-4.00±6.07	-0.472	0.648
中周区				
上方	3.00±9.17	-3.33±5.85	1.393	0.197
鼻上方	7.60±3.85	1.33±4.08	2.601	0.057
鼻侧	5.80±1.79	-0.83±3.37	3.938	0.053
鼻下方	1.00±4.64	1.50±4.23	-0.187	0.856
下方	5.20±5.76	3.00±4.94	0.683	0.512
颞下方	5.00±5.96	0.83±7.73	0.983	0.351
颞侧	1.00±2.24	-1.17±2.48	1.506	0.166
颞上方	-1.80±3.56	-0.17±2.48	-0.896	0.394
外周区				
上方	2.20±11.65	0±9.81	0.354	0.732
鼻上方	4.60±7.64	4.17±3.13	0.119	0.910
鼻侧	0.80±3.96	1.83±3.19	-0.480	0.643
鼻下方	0.40±3.05	1.67±4.56	-0.537	0.604
下方	-0.60±4.72	2.83±6.56	-0.976	0.355
颞下方	-3.20±8.93	3.50±3.27	-1.720	0.119
颞侧	-3.80±10.28	0.50±5.65	-0.883	0.400
颞上方	-3.20±10.33	0.67±6.15	-0.772	0.460

注:深度较浅组:术中植入透镜深度 $<150\mu\text{m}$;深度较深组:术中植入透镜深度 $\geq 150\mu\text{m}$ 。双眼圆锥角膜患者1例仅纳入1眼数据进行分析。

表5 不同植入透镜厚度患者角膜上皮厚度变化量 ($\bar{x}\pm s, \mu\text{m}$)

分区	薄透镜组 (n=14)	厚透镜组 (n=14)	t	P
中央区	-1.17±9.13	-1.00±4.69	-0.039	0.970
旁中央区				
上方	-3.83±4.12	-8.80±3.03	2.231	0.053
鼻上方	-2.67±7.71	-2.80±3.90	0.037	0.971
鼻侧	-6.00±6.63	-3.00±6.00	-0.779	0.456
鼻下方	-2.67±2.42	-3.20±3.63	0.292	0.777
下方	2.50±5.21	0.40±4.88	0.685	0.511
颞下方	-1.00±7.67	3.40±4.93	-1.102	0.299
颞侧	-0.67±5.96	-0.80±4.32	0.042	0.968
颞上方	-4.00±5.93	-5.80±6.72	0.472	0.648
中周区				
上方	-1.00±9.08	0.20±7.09	-0.240	0.816
鼻上方	3.83±5.19	4.60±5.32	-0.241	0.815
鼻侧	1.17±5.00	3.40±3.58	-0.834	0.426
鼻下方	0.67±5.47	2.00±2.35	-0.505	0.626
下方	4.50±5.75	3.40±4.98	0.335	0.745
颞下方	0.17±6.91	5.80±6.38	-1.393	0.197
颞侧	-1.33±1.75	1.20±2.78	-1.848	0.098
颞上方	-1.50±1.87	-0.20±4.09	-0.656	0.539
外周区				
上方	-3.83±1.72	6.80±12.64	-1.867	0.133
鼻上方	2.67±2.66	6.40±7.23	-1.094	0.325
鼻侧	1.17±3.43	1.60±3.78	-0.199	0.846
鼻下方	1.67±4.97	0.40±1.82	0.537	0.604
下方	3.17±3.97	-1.00±7.25	1.215	0.255
颞下方	-0.83±8.89	2.00±4.42	-0.646	0.535
颞侧	-4.17±8.61	1.80±6.42	-1.277	0.233
颞上方	-4.67±8.55	3.20±5.54	-1.764	0.112

注:薄透镜组:术中植入透镜厚度 $<100\mu\text{m}$;厚透镜组:术中植入透镜厚度 $>100\mu\text{m}$ 。双眼圆锥角膜患者1例仅纳入1眼数据进行分析。

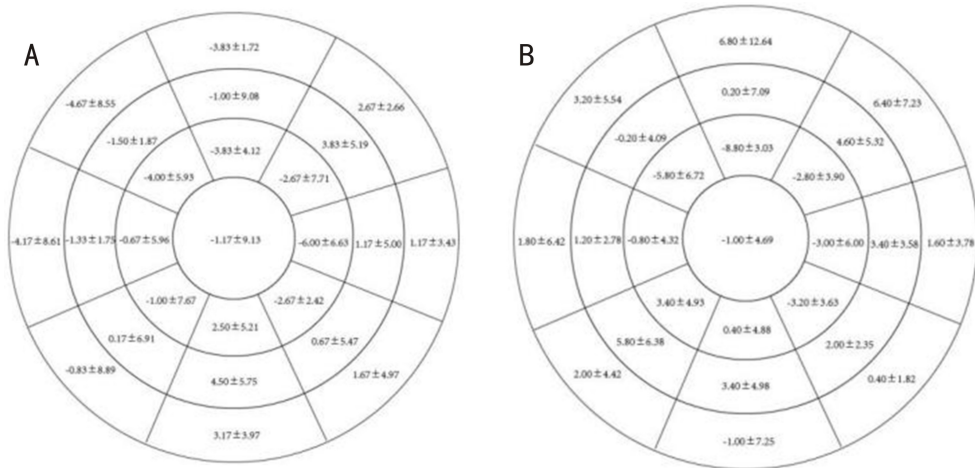


图5 不同植入透镜厚度患者角膜上皮厚度变化量 A:薄透镜组;B:厚透镜组。

3 讨论

CXL 虽然可有效阻止圆锥角膜进展^[22],但角膜厚度必须大于 400 μm 才能防止核黄素和紫外线对角膜内皮细胞和晶状体的损伤^[23],因此限制了 CXL 的应用。近年来,SMILE 手术量显著增大,为临床提供了丰富的人角膜基质来源,通过 SLAK 将角膜基质透镜植入于受体角膜中,可使角膜基质从结构和功能上进行重建,同时解决角膜基质病变并改变角膜屈光状态^[24]。本研究纳入患者植入透镜均为凸透镜,因此患者术后球镜和 SE 增大,UDVA 下降,但植入透镜一定程度上减少了散光,提升了 CDVA。此外,SLAK 对角膜生物力学的影响较小,干眼症状发生较少、角膜上皮内生的风险较小且对基底神经丛的损伤也较小,可使手术得到更加稳定的预期效果^[12,25-27]。本研究发现,术后角膜形态发生了明显变化,但随访期内形态均保持稳定,这与 Sachdev 等^[28]和 Ganesh 等^[17]研究结论一致,上述研究使用 SMILE 手术获得的角膜基质透镜对圆锥角膜患者行 SLAK-CXL 术,术后透镜位置稳定,角膜形态改善,有效控制了圆锥角膜的进展。

近年来,高分辨率 OCT 的使用可有效观察屈光术后及角膜扩张性疾病患者的 CET 变化^[29]。圆锥角膜上皮厚度剖面图呈现为典型的“甜甜圈”模式,即锥顶位置 CET 较薄,周边 CET 较厚^[30]。由于手术的操作,CET 也在随时间变化而变化。本研究使用 OCT 测量圆锥角膜患者行 SLAK-CXL 术后 CET 情况,发现术后 2wk 时,角膜中央区、旁中央区、中周区和外周区 CET 均减少,考虑为 CXL 的持续光化学反应造成,导致角膜硬度增加、胶原纤维厚度增加和对酶促降解的抵抗力增加,从而使角膜结构更加致密,最大限度地减少角膜基质肿胀,改变了其通透性^[31-33]。Zhang 等^[4]研究也有相似的结果,该研究发现手术区域 CET 在术后 1wk 显著下降,术后 1mo 角膜上皮各层恢复至术前水平,与角膜上皮再生期一致。但术后 1mo 时,本研究发现中央区、旁中央区 CET 均增加,考虑是术后早期角膜上皮细胞水肿导致;随着细胞水肿的减轻,术后 2~6mo 时,旁中央和中周区 CET 逐渐恢复到基线值;而术后 1a 时,中央区 and 旁中央区 CET 减少,中周区和外周区 CET 增加。该结果与 Ganesh 等^[17]研究结果一致,该研究发现在透镜较厚的位置角膜上皮厚度稍有减少,而透镜较薄的位置角膜上皮厚度稍有增加,考虑是因为透镜植入

后角膜周边相比中央产生了潜在空间,角膜上皮的重塑和增厚可代偿性地改变角膜前部的轮廓,使角膜前表面更加规则^[34],从而获得更好的矫正视力^[35]。

此外,角膜各区域 CET 并不是等量增加的。本研究发现,术后 1a 时角膜上方和颞上方 CET 减少较多,鼻上方和下方 CET 增加较多。Zhang 等^[4]也得出了相似的结论,该研究发现上方 CET 减少较多,下方 CET 增加较多。但对此现象,尚未有相关的角膜再生机制阐述其原因。然而,通过对 FS-LASIK 的研究发现,角膜瓣蒂部位于角膜上方,而下方角膜被广泛切开,损伤了鼻侧、下方和颞侧的角膜神经丛,可能造成重塑过程中各区域角膜上皮厚度变化量的差异^[36]。参考屈光手术后角膜上皮的重塑规律,SLAK-CXL 的切口位于角膜上方,损伤了上方角膜神经丛,影响了上方及颞上方的角膜上皮重塑。此外,圆锥角膜锥顶位置多位于颞下方或鼻下方,而本研究植入透镜的位置位于圆锥锥顶,也可能导致不同部位角膜上皮重塑程度不同,需进一步研究证实。

既往研究发现,对角膜基质的消融致使角膜曲率降低的屈光手术后患者 CET 增加,增加程度与屈光矫正量有关^[37]。因此,本研究分析了术后 1a 时不同透镜厚度对角膜上皮厚度变化量的影响,结果发现术后 1a,厚透镜组中央区、旁中央区和中周区 CET 变化量较多。考虑是因为透镜较厚时,植入透镜后锥尖处角膜显著增厚,为使角膜轮廓更加规则^[20,38],角膜上皮的重塑相对较多。此外,本研究发现,植入深度较浅组 CET 变化量较多,考虑植入深度较深对角膜生物力学的影响较小^[39],从而引起的角膜上皮重塑程度较轻。但因为入组患者数量较少,样本量有限,根据透镜厚度和植入深度的分组可能有不足,结果可能会有偏倚。此外,本研究纳入患者术前 TCT 变化梯度不大,因此未分析 TCT 与 CET 变化量的关系。

综上,本研究通过对随访资料的分析,首次发现 SLAK-CXL 术后角膜上皮发生重塑的规律。总体来看,术后 2wk 时 CET 减少较多,1mo 时 CET 增加较多,但术后 1a 时 CET 可大致恢复至基线水平。进一步分析发现,不同部位角膜上皮重塑程度不同,中央区 CET 先减少后增加再减少的变化趋势较明显。术后 1a,旁中央区和中周区上方和颞上方 CET 减少较多,外周区鼻上方 CET 增加较多。此外,术中植入透镜深度和厚度与角膜上皮重塑程度

无明显相关性。然而,本研究存在一定的局限性:(1)入组患者较少,随访时间较短,数据可能出现偏倚;(2)本研究未标记基质透镜前后面,需进一步研究证实透镜方向对CET变化的影响;(3)缺乏对角膜上皮厚度变化机制的细胞学研究。后续可针对本研究内容开展更大型、更长期的研究,从而确切掌握CET变化的规律,为患者进一步屈光矫正提供临床依据及良好的时机选择。

参考文献

1 李玉萍, 曾庆延. 圆锥角膜发病的力学因素及其机制. 国际眼科杂志 2022;22(7):1118-1122

2 El Zarif M, Alió JL, Alió Del Barrio JL, et al. Corneal stromal regeneration therapy for advanced keratoconus; long-term outcomes at 3 years. *Cornea* 2021;40(6):741-754

3 Brahma A. Visual function after penetrating keratoplasty for keratoconus: a prospective longitudinal evaluation. *Br J Ophthalmol* 2000;84(1):60-66

4 Zhang XY, Sun L, Chen YJ, et al. One-year outcomes of pachymetry and epithelium thicknesses after accelerated (45 mW/cm²) transepithelial corneal collagen cross-linking for keratoconus patients. *Sci Rep* 2016;6:32692

6 Elbendary AM, Abou Samra W. Evaluation of rigid gas permeable lens fitting in keratoconic patients with optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251(6):1565-1570

7 Piyacomn Y, Kasetsuwan N, Puangsrichareon V, et al. 角膜胶原交联术治疗圆锥角膜的疗效和安全性研究. 国际眼科杂志 2021;21(7):1133-1142

8 Roberts CJ, Dupps WJ Jr. Biomechanics of corneal ectasia and biomechanical treatments. *J Cataract Refract Surg* 2014;40(6):991-998

9 Keane M, Coster D, Ziaei M, et al. Deep anterior lamellar keratoplasty versus penetrating keratoplasty for treating keratoconus. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(7):CD009700

10 刘雪珂, 李霞, 刘毅. SMILE来源的角膜基质透镜研究进展. 国际眼科杂志 2022;22(12):1997-2000

11 Hu XJ, Wei RY, Liu C, et al. Recent advances in small incision lenticule extraction (SMILE)-derived refractive lenticule preservation and clinical reuse. *Eng Regen* 2023;4(2):103-121

12 Pradhan KR, Reinstein DZ, Carp GI, et al. Femtosecond laser-assisted keyhole endokeratophakia: correction of hyperopia by implantation of an allogeneic lenticule obtained by SMILE from a myopic donor. *J Refract Surg* 2013;29(11):777-782

13 Ganesh S, Brar S, Rao PA. Cryopreservation of extracted corneal lenticules after small incision lenticule extraction for potential use in human subjects. *Cornea* 2014;33(12):1355-1362

14 Sun L, Yao PJ, Li MY, et al. The safety and predictability of implanting autologous lenticule obtained by SMILE for hyperopia. *J Refract Surg* 2015;31(6):374-379

15 Zhao J, Sun L, Shen Y, et al. Using donor lenticules obtained through SMILE for an epikeratophakia technique combined with phototherapeutic keratectomy. *J Refract Surg* 2016;32(12):840-845

16 Fasolo A, Galzignato A, Pedrotti E, et al. Femtosecond laser-assisted implantation of corneal stroma lenticule for keratoconus. *Int Ophthalmol* 2021;41(5):1949-1957

17 Ganesh S, Brar S. Femtosecond intrastromal lenticular implantation combined with accelerated collagen cross-linking for the treatment of keratoconus-initial clinical result in 6 eyes. *Cornea* 2015;34(10):1331-1339

18 孙西宇, 申笛, 才俊, 等. 全飞秒激光辅助角膜异体基质透镜植入联合角膜胶原交联术治疗圆锥角膜1例. 中华眼视光学与视觉科学杂志 2022;24(6):472-474

19 Hou J, Wang Y, Zhang J, et al. Corneal densitometry after allogeneic small-incision intrastromal lenticule implantation for hyperopia correction. *BMC Ophthalmol* 2022;22(1):286

20 Nubile M, Salgari N, Mehta JS, et al. Epithelial and stromal remodelling following femtosecond laser-assisted stromal lenticule addition keratoplasty (SLAK) for keratoconus. *Sci Rep* 2021;11:2293

21 Damgaard IB, Liu YC, Riau AK, et al. Corneal remodelling and topography following biological inlay implantation with combined crosslinking in a rabbit model. *Sci Rep* 2019;9(1):4479

22 陈甜, 吴昌凡, 殷义平. 角膜胶原交联治疗进展期圆锥角膜. 实用防盲技术 2016;11(2):89-92

23 Wollensak G, Spörl E, Reber F, et al. Corneal endothelial cytotoxicity of riboflavin/UVA treatment *in vitro*. *Ophthalmic Res* 2003;35(6):324-328

24 刘良平, 王泳, 何森, 等. 飞秒激光辅助猴眼角膜基质透镜移植观察. 中山大学学报(医学科学版) 2015;36(3):449-455

25 Moshirfar M, Shah TJ, Masud M, et al. A modified small-incision lenticule intrastromal keratoplasty (sLIKE) for the correction of high hyperopia: a description of a new surgical technique and comparison to lenticule intrastromal keratoplasty (LIKE). *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol* 2018;7(2):48-56

26 Osman IM, Helaly HA, Abdalla M, et al. Corneal biomechanical changes in eyes with small incision lenticule extraction and laser assisted *in situ* keratomileusis. *BMC Ophthalmol* 2016;16:123

27 Moshirfar M, Hopping GC, Somani AN, et al. Human allograft refractive lenticular implantation for high hyperopic correction. *J Cataract Refract Surg* 2020;46(2):305-311

28 Sachdev MS, Gupta D, Sachdev G, et al. Tailored stromal expansion with a refractive lenticule for crosslinking the ultrathin cornea. *J Cataract Refract Surg* 2015;41(5):918-923

29 Yip H, Chan E. Optical coherence tomography imaging in keratoconus. *Clin Exp Optom* 2019;102(3):218-223

30 Kanellopoulos AJ, Binder PS. Collagen cross-linking (CCL) with sequential topography-guided PRK. *Cornea* 2007;26(7):891-895

31 Kamaev P, Friedman MD, Sherr E, et al. Photochemical kinetics of corneal cross-linking with riboflavin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(4):2360-2367

32 AlQahtani BS, Alshahrani S, Khayyat WW, et al. Outcomes of Corneal Topography among Progressive Keratoconus Patients 12 months following Corneal Collagen Cross-Linking. *Clin Ophthalmol* 2021;15:49-55

33 Pjano MA, Bisevcic A, Grisevic S, et al. Pachymetry and elevation back map changes in keratoconus patients after crosslinking procedure. *Med Arch* 2020;74(2):105-108

34 Jun I, Kang DSY, Arba-Mosquera S, et al. Clinical outcomes of transepithelial photorefractive keratectomy according to epithelial thickness. *J Refract Surg* 2018;34(8):533-540

35 Alió JL, Alió Del Barrio JL, El Zarif M, et al. Regenerative surgery of the corneal stroma for advanced keratoconus: 1-year outcomes. *Am J Ophthalmol* 2019;203:53-68

36 陶治, 周跃华, 李福生, 等. FS-LASIK与SMILE术后角膜上皮重塑的比较. 山东大学耳鼻喉眼学报 2020;34(2):61-66

37 Luft N, Ring MH, Dirisamer M, et al. Corneal epithelial remodeling induced by small incision lenticule extraction (SMILE). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(9):OCT176-183

38 Lazaridis A, Messerschmidt-Roth A, Sekundo W, et al. Refractive lenticule implantation for correction of ametropia: case reports and literature review. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2016;234(1):77-89

39 Randleman JB, Dawson DG, Grossniklaus HE, et al. Depth-dependent cohesive tensile strength in human donor corneas: implications for refractive surgery. *J Refract Surg* 2008;24(1):S85-S89