

圆锥角膜治疗进展

余继锋,黄一飞

作者单位:(100853)中国北京市,解放军总医院眼科
作者简介:余继锋,男,博士,研究方向:角膜病。
通讯作者:黄一飞,男,教授,主任医师,博士生导师. huangyf301@gmail.com
收稿日期:2009-09-14 修回日期:2009-11-26

Progress in therapy of keratoconus

Ji-Feng Yu, Yi-Fei Huang

Department of Ophthalmology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Correspondence to: Yi-Fei Huang. Department of Ophthalmology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China. huangyf301@gmail.com

Received:2009-09-14 Accepted:2009-11-26

Abstract

• Keratoconus, characterized by corneal ectasia occurs bilaterally with unknown etiology. Contact lens is the most common way for the mild and moderate keratoconus. However, epikeratophakia, deep lamellar keratoplasty, intrastromal corneal ring, corneal crosslinking, and penetrating keratoplasty are the surgical way for the keratoconus that contact lens could not correct.

• KEYWORDS: keratoconus; intrastromal corneal ring; corneal crosslinking; penetrating keratoplasty

Yu JF, Huang YF. Progress in therapy of keratoconus. *Int J Ophthalmol (Guoji Yanke Zazhi)* 2010;10(1):90-92

摘要

圆锥角膜是一种以角膜扩张为特征,病因不明的双侧进行性角膜病变。角膜接触镜是轻中度圆锥角膜最常用的矫正方法。角膜表层镜片术、深板层角膜移植术、角膜基质环植入术、角膜交联疗法及穿透性角膜移植术是临床上常用的手术治疗方法。

关键词:圆锥角膜;角膜基质环植入术;角膜交联疗法;穿透性角膜移植术

DOI:10.3969/j.issn.1672-5123.2010.01.029

余继锋,黄一飞.圆锥角膜治疗进展.国际眼科杂志 2010;10(1):90-92

0 引言

圆锥角膜是一种以角膜扩张为特征,角膜中央部向前凸出,变薄呈锥形并产生高度不规则散光的角膜病变。本病多发于青少年,常双眼先后进行性发病,呈渐进性发展,可终止于任何年龄。发病率各有不同,多数认为介于 50 ~

230/10 万之间,可能为家族性疾病^[1]。晚期可能会出现角膜急性水肿,形成瘢痕,造成视力显著减退。目前该病因不明,治疗比较困难。临床上通常采用角膜接触镜、角膜表层镜片术、深板层角膜移植术、角膜基质环植入术、角膜交联疗法及穿透性角膜移植术等方法进行治疗。我们对各种方法的适应证及优缺点做一简要综述,为圆锥角膜的治疗提供参考。

1 非手术疗法

圆锥角膜病变时期不同,所采用的治疗方法也不尽相同。对于早期的规则散光或低度不规则散光可用框架眼镜矫正。随着病情发展,由于角膜形状改变引起不规则性散光,框架眼镜无法矫正,接触镜成为治疗的最佳选择。角膜接触镜适用于无角膜瘢痕的中期患者,是治疗圆锥角膜的主要方法,约有 90% 的患者通过接触镜矫正视力。对于不同时期的圆锥角膜病变,为其选择不同类型的角膜接触镜。软性角膜接触镜(SCL)的镜片柔软,曲率易变,无法很好的矫正不规则散光,但是对症状较轻,尤其是对圆锥底部较宽的患者帮助较大。硬性角膜接触镜(HCL)能够维持一个规则的前屈光界面,消除部分不规则散光;但因为配戴不便和 HCL 的机械刺激容易引发角膜前泪膜更换不佳,使角膜长期处于缺氧状态,患者一般不易接受^[2]。透气性硬性接触镜(rigid gas-permeable contact lens, RGPCL),适用于不能耐受硬性角膜接触镜和软性角膜接触镜矫正不佳的患者,其矫正效果优于软性角膜接触镜,是治疗轻中度圆锥角膜最常用、最有效的方法。RGPCL 依据圆锥角膜形态特点及患者屈光状态,利用泪液自然消除不规则散光,与眼表泪液膜有效弥合,重塑角膜前表面,显著降低棱镜效应,消除不等视,使视网膜像无明显缩小和变形。同时 RGPCL 可降低角膜 K 值,将角膜散光下降至正常水平,改善角膜整体的球面性,使角膜更加趋于规则。有效阻止圆锥角膜进展^[3]。

2 角膜表层镜片术

角膜表层镜片术(epikeratophakia, EP)是应用健康的供体角膜组织,对圆锥角膜加固,使其变扁平,以消除或改善曲率性近视及不规则散光。该疗法适用于轻度和中度圆锥角膜;角膜中央 1mm 直径内没有混浊;角膜曲率 < 55D;RGPCL 矫正视力最好 > 0.5;1 眼因圆锥角膜行穿透性角膜移植术后发生免疫排斥致手术失败者;1 眼穿透性角膜移植术后因使用糖皮质激素而出现并发性白内障或眼压升高患者。采用 EP 可抑制圆锥角膜的病变进展,患者视力、矫正视力明显提高,不规则散光降低,即使手术失败,也不影响后续穿透性角膜移植治疗。此外,EP 术后几乎不存在排斥反应,且对角膜供体材料要求较低。该手术缺点是术后增视效果短期内不明显。谢立信等^[4]采用 EP 联合 II 期准分子激光角膜切削术(PRK)治疗圆锥角膜完成期,取得满意疗效,提示该方法可能是治疗圆锥角膜完成期的有效方法,所有患者行 PRK 术后视力均长期稳定。

3 深板层角膜移植术

深板层角膜移植术 (deep lamellar keratoplasty, DLK) 主要适用于尚无瘢痕的早期病例。与穿透性角膜移植相比, DLK 保留了受体植床的后弹力层或少量基质, 未破坏眼球完整性, 降低了移植排斥反应发生比例, 对内皮细胞影响较小。但 DLK 手术难度较大, 剖切过程中植床有穿孔危险, 另外对光学区有瘢痕的患者无实用价值, 致使手术适应证较狭窄。DLK 的另一缺陷是易发生后弹力层脱离, 其增视效果也远远低于穿透性角膜移植^[5]。近年来随着显微板层角膜刀的广泛应用, 使得术中植床与植片的交界面更为光滑, 植床深度可控, 大大降低了术后散光, 提高了增视效果^[6]。

4 角膜基质环植入术

对于无法耐受接触镜配戴, 同时具有清晰视轴的圆锥角膜患者, 角膜基质环植入术 (intrastromal corneal ring, ICR) 可以作为穿透性角膜移植的一种替代方案。ICR 是一种矫正低、中度近视的角膜屈光手术, 具有可预测、安全、稳定及可逆性和可调节性等优点, 并且保持了角膜的完整, 维持了角膜实际的非球面性^[7]。ICR 通过角膜刀或飞秒激光制作角膜基质隧道, 向角膜基质层内植入环形物 (材料通常为聚甲基丙烯酸甲酯), 缩短角膜的弧长, 导致中央区弧长缩短, 使角膜中央变平而达到治疗目的。Asbell 等^[8] 观察了 34 例由于术后基质环移位、眩光、矫正不理想、角膜炎等并发症而取出基质环的患者, 所有患者 3mo 内全部恢复到术前的屈光状态。ICR 的适应证为角膜中央区透明, 下方厚度 $> 500\mu\text{m}$, 接触镜矫正视力达到 20/40 以上, 且不能耐受角膜接触镜的患者。术后残余的屈光不正可通过 SCL 进行矫正。通过调整角膜环的厚度亦可以改变欠矫或过矫的度数^[7,9]。最近, 角膜交联疗法在治疗圆锥角膜上取得很大进展, Chan 等^[10] 将一组患者下方植入角膜基质环后进行角膜交联疗法治疗, 并与单纯基质环植入组进行对比, 结果发现基质环植入及角膜交联疗法联合组角膜曲率下降程度显著高于单纯基质环植入组, 提示基质环植入联合交联疗法治疗圆锥角膜可能获得更佳疗效。

5 角膜交联疗法

角膜交联疗法 (corneal crosslink) 是近年来国内外治疗圆锥角膜研究的热点之一。该疗法最早源于德国德累斯顿大学的研究小组, 它通过紫外线核黄素交联疗法治疗圆锥角膜。使用 370nm 波长的紫外线 A 照射感光剂核黄素, 使核黄素激发为三线态, 产生活性氧族, 后者进一步与各种分子相互作用, 诱导胶原纤维的氨基之间发生化学交联反应, 从而增加胶原纤维的机械强度和抵抗角膜扩张的能力^[11,12]。Hoyer 等^[13] 对 111 例 153 眼圆锥角膜患者进行交联疗法后随访 7a, 统计结果显示: 1a 后角膜曲率显著降低 2.29D, 2a 后达 3.27D, 3a 后为 4.34D。1a 后视力普遍提高至少 1 行的为 48.9%, 保持不变的 23.8%; 2a 后分别为 50.7% 和 29.6%; 3a 后则达到 60.6% 和 30.4%。未见明显副作用。有 3 例患者角膜扩张仍有进展, 并进行了再次交联手术。交联手术不仅能够显著增强角膜硬度, 同时减少了大量的人力物力和患者的经济负担。交联疗法对于角膜厚度 $> 400\mu\text{m}$ 的圆锥角膜均可阻止其进展。Wollensak 等^[14] 报道 1 例患者接受交联疗法治疗后, 角膜最大曲率从 72.00D 降为 68.00D, 最佳矫正视力从 20/66 提高为 20/55, 角膜内皮细胞无变化。

传统的角膜交联疗法术程包括术眼表面麻醉下除去角膜中央直径为 5~9mm 区域的上皮组织^[15], 以利于核

黄素浸入角膜基质。将溶解于 200g/L 右旋糖苷的 1g/L 核黄素滴加到角膜表面, 每 2~5min 1 次, 持续 30min。裂隙灯钴蓝光照射下, 明确在紫外光照射前核黄素已经进入前房。用波长为 $370 \pm 5\text{nm}$, 辐射度为 $3\text{mW}/\text{cm}^2$ 的紫外光照射 30min, 相当于 3.4J (角膜表面 $5.4\text{J}/\text{cm}^2$) 的总照射能量。将光束直径控制为 9mm。在照射过程中, 每 5min 用核黄素/右旋糖苷冲洗 1 次角膜表面。在此期间, 角膜表明温度恒定, 不会对角膜组织造成热烧伤^[16]。照射结束后, 抗生素眼膏涂眼, 并配戴浸有 3g/L 氧氟沙星的接触镜, 直至角膜上皮愈合^[17]。接触镜配戴及基质环植入等传统治疗方法是通过空间结构的变化间接使角膜曲率降低, 延缓圆锥角膜的进展。交联法则通过光化学疗法改变胶原纤维直径及空间结构, 来增加其机械强度和抵抗角膜扩张的能力。交联疗法后的患者同样可以通过配戴接触镜来提高视力。但术前视力、年龄和术前角膜曲率值可能对手术有着显著影响。术前视力优于 20/25 及年龄 > 35 岁者为并发症发生的显著危险因素。术前最大曲率过高则易导致交联失败, 当患者术前角膜曲率 $< 58\text{D}$ 时, 交联失败率仅为 3%。交联疗法治疗圆锥角膜相对安全, 目前所知的术后并发症主要为术后角膜基质无菌性浸润, 发生比率约为 7.6%, 角膜中央基质瘢痕, 发生比率约为 2.8%^[18]。对于角膜厚度 $< 400\mu\text{m}$ 的患者, Hafezi 等^[19] 术前使用低渗的核黄素制剂使角膜基质水肿, 厚度 $> 400\mu\text{m}$, 而后再进行交联疗法, 亦取得较好疗效。此外, 仍有少数患者出现 haze 等并发症。2 例患者在术后 2~3mo 时出现 haze, 类固醇类眼液治疗无效, 但对最佳矫正视力无影响^[20]。1 例患者术后出现弥漫性板层角膜炎, 1 例出现单疱病毒性角膜炎, 治疗后痊愈^[21]。事实上, 交联疗法可以显著增强基质层前部 $200\mu\text{m}$ 的硬度和张力, 对于后 $200\mu\text{m}$ 的基质层则影响甚微, 与未照射组相比, 无明显变化。组织学切片发现, 基质层 $300\mu\text{m}$ 处有显著分界线, 提示交联的范围仅仅局限在基质层的前 $300\mu\text{m}$ ^[19]。鉴于此, 交联疗法对于角膜后圆锥的疗效尚待进一步研究。Romppainen 等^[22] 的研究发现交联疗法术后眼角膜硬度及生物力学形状的改变对于患者眼压有一定影响, 可使眼压值升高约 1.8~3.1mmHg。由于符合条件接受交联治疗的圆锥角膜患者大多年轻, 需要长期甚至终生的眼科护理。虽然眼压值升高有限, 但对于交联治疗后的患者就诊时仍应予以足够重视。

6 穿透性角膜移植

穿透性角膜移植 (penetrating keratoplasty, PKP) 是治疗圆锥角膜的经典术式, 但是术后视光学效果和屈光状态难以预测控制。目前 PKP 主要适用于圆锥角膜完成期; 角膜中央有明显瘢痕; 曲率 $> 55\text{D}$ 或急性期患者, 成功率高达 93%~96%。对于依从性良好的圆锥角膜患者, PKP 术后并发症少见, 主要是植片的移植排斥反应、术后散光、瞳孔散大固定以及复发性圆锥角膜。对于 PKP 术后遗留的屈光问题, 可通过配戴角膜接触镜或屈光手术予以矫正。但是屈光手术仅适用于具有稳定屈光度数, 且所有角膜缝线拆除 6mo 后患者^[23]。对于圆锥角膜急性期进行 PKP 问题, 以往认为应先进行绷带加压包扎, 或配戴特制的角膜接触镜, 待水肿消退, 瘢痕形成后再考虑手术。但随着显微技术及器械的改进, 急性期已不再是手术的绝对禁忌证。当角膜水肿状态由弥散转为局限时, 可先对角膜行热成形术, 获得一个比较正常的植床, 减少术后的近视和散光后手术。亦有学者通过表面角膜镜片术联合 C_3F_8

前房注气术对圆锥角膜急性期进行治疗,取得满意疗效^[24]。

圆锥角膜是一种青少年多发的角膜扩张性病变,治疗上已经非常成熟,是穿透性角膜移植成功率非常高的一种疾病。但是其发病机制尚不明了,单纯的治疗不是最终目的,对于其发病机制、预防及术后护理等方面尚待进一步研究。

参考文献

- 1 Rabinowitz YS. Keratoconus: update and new advances. *Surv Ophthalmol* 1998;42:297-319
- 2 Patel S, Fakhry M, Alio JL. Objective assessment of aberrations induced by multifocal contact lenses *in vivo*. *CLAO J* 2002;28(4):196-201
- 3 谢培英,王丹,杨丽娜,等. 透气性硬性接触镜矫正圆锥角膜的视觉质量评价. *中华眼科杂志* 2005;41(12):1086-1091
- 4 谢立信,高华. 准分子激光角膜切削术治疗圆锥角膜行角膜表层镜片术后的屈光不正. *中华眼科杂志* 2007;43(3):228-232
- 5 Shimazaki J, Shimmura S, Lshioka M, *et al*. Randomized clinical trial of deep lamellar keratoplasty vs penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 2002;134(2):159-165
- 6 Anwar M, Teichmann KD. Deep lamellar keratoplasty. Surgical techniques for anterior lamellar keratoplasty with and without baring of Descemet's membrane. *Cornea* 200;21(4):374-383
- 7 Ruckhofer J, Stoiber J, Alzner E, *et al*. One year results of european multicenter study of intrastromal corneal ring segments. *J Cataract Refract Surg* 2001;27(2):277-286
- 8 Asbell PA, Ucakhan OO, Abbott RL, *et al*. Intrastromal corneal ring segments:reversibility of refractive effect. *J Refract Surg* 2001;17(1):25-31
- 9 Schanzlin DJ, Asbell PA, Burris TE, *et al*. The intrastromal corneal ring segments.Phase II results for the correction of myopia. *J Refract Surg* 1996;12(1):20-28
- 10 Chan CCK, Sharma M, Boxer Wachler BS. Effect of inferior-segment Intacs with and without C3-R on keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2007;33(1):75-80
- 11 Wollensak G. Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope. *Curr Opin Ophthalmol* 2006;17(4):356-360
- 12 Prausnitz MR, Noonan JS. Permeability of cornea, sclera, and con-

junctiva: a literature analysis for drug delivery to the eye. *J Pharm Sci* 1998;87(12):1479-1488

- 13 Hoyer A, Raiskup-Wolf F, Spörl E, *et al*. Collagen cross-linking with riboflavin and UVA light in keratoconus-results from Dresden. *Ophthalmology* 2009;106(2):133-140
- 14 Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2003;135(5):620-627
- 15 Caporossi A, Baiocchi S, Mazzotta C, *et al*. Parasurgical therapy for keratoconus by riboflavin-ultraviolet type A rays induced cross-linking of corneal collagen: preliminary refractive results in an Italian study. *J Cataract Refract Surg* 2006;32(5):837-845
- 16 Mencucci R, Mazzotta C, Rossi F, *et al*. Riboflavin and ultraviolet A collagen crosslinking: *in vivo* thermographic analysis of the corneal surface. *J Cataract Refract Surg* 2007;33(6):1005-1008
- 17 Spoerl E, Mrochen M, Sliney D, *et al*. Safety of UVA-riboflavin cross-linking of the cornea. *Cornea* 2007;26(4):385-389
- 18 Koller T, Mrochen M, Seiler T. Complication and failure rates after corneal crosslinking. *J Cataract Refract Surg* 2009;35(8):1358-1362
- 19 Hafezi F, Mrochen M, Iseli HP, *et al*. Collagen crosslinking with ultraviolet-A and hypoosmolar riboflavin solution in thin corneas. *J Cataract Refract Surg* 2009;35(4):621-624
- 20 Mazzotta C, Balestrazzi A, Baiocchi S, *et al*. Stromal haze after combined riboflavin-UVA corneal collagen cross-linking in keratoconus: *in vivo* confocal microscopic evaluation. *Clin Exper Ophthalmol* 2007;35(6):580-582
- 21 Kymionis GD, Portaliou DM, Bouzoukis DI, *et al*. Herpetic keratitis with iritis after corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet A for keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2007;33(11):1982-1984
- 22 Romppainen T, Bachmann LM, Kaufmann C, *et al*. Effect of riboflavin-UVA-induced collagen cross-linking on intraocular pressure measurement. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(12):5494-5498
- 23 Nagy ZZ. Laser *in situ* keratomileusis combined with topography-supported customized ablation after repeated penetrating keratoplasty. *J Cataract Refract Surg* 2003;29(4):792-794
- 24 Shah SG, Sridhar MS, Sangwan VS. Acute corneal hydrops treated by intracameral injection of perfluoropropane Gas. *Am J Ophthalmol* 2005;139(2):368