

飞秒激光辅助穿透性角膜移植术的早期临床研究

王晶, 王林农, 周如侠

作者单位: (210006) 中国江苏省南京市, 南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)眼科

作者简介: 王晶, 女, 本科, 副主任医师, 研究方向: 眼视光学、眼表及角膜病。

通讯作者: 王林农, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 主任, 研究方向: 角膜病、青光眼。linnongwang@aliyun.com

收稿日期: 2014-10-11 修回日期: 2014-11-21

Early clinical research on the femtosecond laser assisted penetrating keratoplasty

Jing Wang, Lin-Nong Wang, Ru-Xia Zhou

Department of Ophthalmology, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210006, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Lin-Nong Wang. Department of Ophthalmology, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210006, Jiangsu Province, China. linnongwang@aliyun.com

Received: 2014-10-11 Accepted: 2014-11-21

Abstract

• **AIM:** To evaluate the therapeutic effects and safety of femtosecond laser assisted penetrating keratoplasty (FS-PKP).

• **METHODS:** In the retrospective case series study, 46 cases (48 eyes) with FS-PKP holds were analyzed. Preoperative best corrected visual acuity (BCVA) was 2.35 ± 1.01 (with a standard logarithmic eye chart). Opacities were all from epithelium to endothelium, including keratoconus, keratolukoma and corneal scarring etc. The full-thickness corneal donor-recipient grafts in different diameter and incision kerfangle were made by femtosecond laser in keratoplasty. The patients were treated according to the conventional penetrating keratoplasty after surgery. Evaluation indexes included preoperative and postoperative 1, 6, 10mo uncorrected visual acuity (UCVA), BCVA, corneal astigmatism (CA) and surgical complications. Forty-three cases (44 eyes) with traditional PKP were as control group. The data of two groups were analyzed by mean comparison of two groups and Chi-square test in SPSS 18.0.

• **RESULTS:** All the operations were completed successfully, postoperative visual acuity of all patients had different degrees of increase. Comparison with the postoperative UCVA of traditional PKP surgery, UCVA was

3.48 ± 0.43 and 2.97 ± 1.14 at 1mo after operation, respectively, with statistically significant difference ($P = 0.009$). The UCVA was 3.86 ± 0.25 and 3.74 ± 0.73 at 3mo after operation, respectively; the UCVA was 4.04 ± 0.23 and 3.98 ± 0.29 at 6mo after operation, respectively, with no statistically significant difference ($P = 0.146$, $P = 0.56$). In FS-PKP group, BCVA was better than traditional PKP surgery group, with statistically significant difference ($P = 0.002$). While there had no statistically significant difference between two groups of BCVA at 6, 10mo after operation ($P_{6mo} = 0.132$, $P_{10mo} = 0.47$). The incidence of complication of FS-PKP surgery, such as postoperative astigmatism, postoperative intraocular pressure and postoperative incision dehiscence were significantly lower than the one of traditional PKP surgery ($P < 0.05$).

• **CONCLUSION:** Compared with traditional penetrating keratoplasty, FS-PKP provides significantly faster visual recovery in the early postoperative period, and induces significantly less corneal astigmatism and lower incidence of complication. It reflected the clinical superiority of this new technology.

• **KEYWORDS:** femtosecond laser; keratoplasty; penetrating; leukoma; corneal scar; keratoconus

Citation: Wang J, Wang LN, Zhou RX. Early clinical research on the femtosecond laser assisted penetrating keratoplasty. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2014;14(12):2194-2197

摘要

目的: 评价应用飞秒激光辅助穿透性角膜移植术(FS-PKP)的早期疗效及安全性。

方法: 回顾性分析46例48眼FS-PKP术病例。术前最佳矫正视力为 2.35 ± 1.01 (标准对数视力表), 角膜病变累及全层, 包括圆锥角膜、白斑、外伤性瘢痕等。采用飞秒激光制作不同直径和边缘形状的全层角膜植片与对应植床, 进行角膜移植术, 术后治疗与常规穿透性角膜移植术(传统PKP)相同。评价指标包括术前及术后1, 6, 10mo的裸眼视力(UCVA)、最佳矫正视力(BCVA)、角膜散光(CA)值、手术并发症。将同期完成的43例44眼传统PKP病例作为对照组。两组数据采用统计软件SPSS 18.0成组设计的两样本均数比较和 χ^2 检验。

结果: 所有手术均顺利完成, 术后视力均有不同程度的提高; 在与传统PKP的比较中, 两种术式的术后UCVA在术后1mo时分别是 3.48 ± 0.43 和 2.97 ± 1.14 , 有显著的统计学差异($P = 0.009$); 术后3mo时UCVA分别是 3.86 ± 0.25

和 3.74 ± 0.73 , 术后 6mo 时分别是 4.04 ± 0.23 和 3.98 ± 0.29 , 均无统计学差异 ($P=0.146$, $P=0.56$); FS-PKP 组术后 1mo BCVA 优于传统 PKP 手术组, 差异有显著统计学意义 ($P=0.002$), 而术后 6, 10mo, 两组的 BCVA 比较无统计学差异 ($P_{6mo}=0.132$, $P_{10mo}=0.47$); 但在术后散光、高眼压、切口裂开等方面 FS-PKP 组的发生率明显低于传统 PKP 组, 有统计学差异 ($P<0.05$)。

结论: 与传统的穿透性角膜移植相比, 飞秒激光辅助的穿透性角膜移植术后早期的视力恢复快, 角膜散光值和并发症的发生率显著降低, 体现了这一新技术的临床优越性。

关键词: 飞秒激光; 角膜移植术; 穿透性; 角膜白斑; 角膜瘢痕; 圆锥角膜

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2014.12.23

引用: 王晶, 王林农, 周如侠. 飞秒激光辅助穿透性角膜移植术的早期临床研究. 国际眼科杂志 2014; 14(12): 2194-2197

0 引言

穿透性角膜移植术 (penetrating keratoplasty, PKP) 是治疗致盲性角膜疾病的主要手术方式。但是传统 PKP 手术中使用角膜环钻, 切削精确度低、压力不均会造成植片植床对合欠佳, 影响了 PKP 术后效果^[1]。为改善手术效果, 控制术后散光, 必须规则地切取病变角膜和供体角膜, 传统的手工环钻很难达到这一效果。飞秒激光 (femtosecond laser) 应用于临床, 主要用于角膜屈光手术的治疗, 临床效果显示飞秒激光有更精确的切削性、预测性。随着飞秒激光软件的完善, 国外不断有采用飞秒激光辅助进行角膜移植的报道^[2-4]。国内 2013 年陆续开始有采用飞秒激光用于角膜移植的报告^[5], 但是所报道的临床病例不多。因此, 我们对 46 例 48 眼采用飞秒激光辅助的角膜移植进行了回顾性研究, 主要观察了与传统 PKP 术相比的临床疗效和手术后的并发症, 为国内临床广泛开展此手术提供临床数据。

1 对象和方法

1.1 对象 收集 2012-10/2013-11 在南京市第一医院眼科行穿透性角膜移植术患者 89 例 92 眼。根据植片和植床制作方法的的不同分为两组: FS-PKP 组: 植床和植片取材采用 FS 辅助, 46 例 48 眼, 男 25 例 27 眼, 女 21 例 21 眼; 传统 PKP 手术组: 植床和植片取材采用负压环钻, 43 例 44 眼, 男 25 例 26 眼, 女 18 例 18 眼; 所有患者术前均签署知情同意书。手术适应证: 角膜病变累及全层, 包括圆锥角膜、角膜白斑、角膜营养不良等; 眼压均正常; 最佳矫正视力 (best corrected visual acuity, BCVA) <0.3 (采用标准对数视力表)。病例排除标准: 排除白内障、青光眼、视神经病变等眼部疾病。排除全身免疫性疾病, 如类风湿关节炎、甲状腺疾病等。

1.2 方法

1.2.1 飞秒激光辅助穿透性角膜移植术 采用鹰视 WaveLight® FS-200 飞秒激光器。该手术均由同一术者完成, 具体步骤如下: (1) 供体角膜的备置: 供体角膜材料均

来自我院眼库 (南京市红十字眼库), 符合相关眼库医学标准^[2], 均为保存在中期角膜保存液中的供体角膜植片。(3) 飞秒激光系统参数设置: 角膜边缘切割角度设为垂直切割 90°, 根据受体角膜病变性质和范围不同需求做高帽状和蘑菇状切割, 切割脉冲能量 $1.2 \sim 2.0 \mu\text{J}$, 飞秒激光环切的点间距: $4.0 \sim 5.0 \mu\text{m}$; 行间距: $2.0 \sim 4.0 \mu\text{m}$ 。(3) 供体及受体角膜的飞秒切削: 供体角膜片固定于人工前房装置, 使用一次性 Patient Interface 轻压角膜缘建立负压与角膜上皮面接触, 根据受体范围的不同设计高帽状和蘑菇状的切口形态。球后阻滞麻醉, 标记角膜中央位置及病变范围, 预置 PI 建立负压, 飞秒发射, 激光切削完毕后, 手术床移出飞秒激光器下方, 在手术显微镜下 10-0 尼龙线间断缝合 16~18 针。

1.2.2 传统 PKP 手术 以 Hessburg-Borron 负压环钻从内皮面钻取中央角膜, 直径比植床大 0.25mm 或 0.5mm 。10-0 尼龙线间断缝合 16~18 针, BSS 液形成前房, 确保创口达到水密状态。

1.2.3 术后处理 FS-PKP 组与传统 PKP 组术后处理相同, 局部及全身予以抗生素和糖皮质激素治疗, 2wk 后开始选用 10g/L 环孢素滴眼液和 0.2g/L 氟米龙滴眼液滴眼, 持续使用 2a; 术后 1, 6, 10mo 常规检查 UCVA, BCVA、眼压、裂隙灯、角膜曲率和角膜内皮细胞, 术后 6mo 根据术眼屈光状态和缝线松动情况选择性拆除缝线。

统计学分析: 回顾性病例研究, 数据采用 SPSS 18.0 统计软件进行分析。对于背景资料、治疗效果和并发症比较分别应用独立样本 t 检验和 χ^2 检验, 以 $P<0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 背景资料 两组患者术前的人口学统计资料和病因分布总结见表 1。两组患者术前年龄、性别比例、BCVA、眼压及病因分布均无统计学差异 ($P>0.05$), 具有可比性。术前两组供体角膜的内皮细胞计数来源于眼库提供的尸眼评估数据, FS-PKP 组和传统 PKP 组分别为 $2493 \pm 233\text{cells}/\text{mm}^2$ 和 $2518 \pm 293\text{cells}/\text{mm}^2$, 差异无统计学意义 ($P=0.24$)。FS-PKP 组供体和受体植片的直径分别是 $7.42 \pm 0.13\text{mm}$ 和 $7.13 \pm 0.23\text{mm}$; 在传统 PKP 组相应的数值分别是 $7.51 \pm 0.12\text{mm}$ 和 $7.30 \pm 0.13\text{mm}$ 。所有手术顺利完成, 术后视力均有不同程度的提高。为了改善视力状况, 随访期间, 根据患者屈光状态和缝线松动情况选择性提早拆线的平均时间是 $6.28 \pm 3.22\text{mo}$ 。

2.2 视力恢复情况 FS-PKP 组与传统 PKP 组术后 UCVA 在术后 1mo 时分别是 3.48 ± 0.43 和 2.97 ± 1.14 , 有显著的统计学差异 ($P=0.009$); 术后 6mo 时 UCVA 分别是 3.86 ± 0.25 和 3.74 ± 0.73 , 术后 10mo 时分别是 4.04 ± 0.23 和 3.98 ± 0.29 , 组间比较均无统计学差异 ($P=0.146$, $P=0.56$)。FS-PKP 组与传统 PKP 组术后 BCVA 随时间变化情况见图 1。对 FS-PKP 组与传统 PKP 组术后 BCVA 分别按 1, 6, 10mo 时间点进行成组设计的两样本均数 t 检验, FS-PKP 组术后 1mo BCVA 优于传统 PKP 手术组, 差异有显著统计学意义 ($P=0.002$), 而术后 6, 10mo, 两组的 BCVA 比较无统计学差异 ($P_{6mo}=0.132$, $P_{10mo}=0.47$)。

表1 两组患者术前的人口学资料及病因分布

组别	例数	眼数	年龄(岁)	性别(女性%)	术前 BCVA	眼压(mmHg)	原发病			
							圆锥角膜	大泡性角膜病变	角膜白斑	Fuch' 角膜营养不良
FS-PKP 组	46	48	56.13±17.05 (17~81)	45.7	2.35±1.01 (0.2~3.00)	16.32±2.01	15(31.2)	10(20.8)	21(43.8)	2(4.2)
传统 PKP 组	43	44	55.79±16.71 (23~85)	41.9	2.27±0.94 (0.3~3.00)	15.94±2.78	9(20.5)	8(18.2)	24(54.5)	3(6.8)
<i>P</i>			0.707	0.531	0.307	0.762			0.932	

表2 FS-PKP 与传统 PKP 术后各时间点 CA 值比较

组别	例数	眼数	术后 1mo	术后 6mo	术后 10mo
FS-PKP 组	46	48	-4.18±1.55	-3.04±1.54 ^a	-2.58±1.54 ^a
传统 PKP 组	43	44	-3.78±3.44	-3.97±1.56	-3.18±1.32
<i>t(P)</i>			-0.71(0.48)	2.87(0.005)	1.99(0.032)

^a*P*<0.05 vs PKP 组及同组术后 1mo。

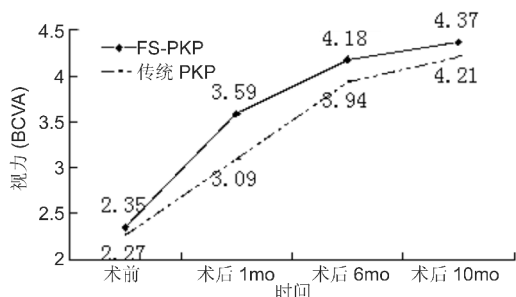


图1 FS-PKP 组与传统 PKP 组术后 BCVA 随时间变化情况。

2.3 术后角膜散光值 两组术后 1,6,10mo 的 CA 值见表 2。FS-PKP 组术后 6,10mo 的 CA 值分别较术后 1mo 明显降低,有统计学差异(*P*<0.05),术后 6mo 和 10mo 的 CA 值变化不明显,比较无统计学差异(*P*>0.05)。FS-PKP 组与传统 PKP 组两组间术后 CA 值比较,术后 1mo 时,组间 CA 值比较无统计学差异(*P*=0.48),均为近视性散光;而术后 6,10mo 时,FS-PKP 组 CA 值均小于传统 PKP 组(*P*_{6mo}=0.005, *P*_{10mo}=0.032),有统计学差异。

2.4 角膜内皮细胞计数 术后 10mo 时,FS-PKP 组与传统 PKP 组的角膜内皮细胞计数均值分别是 1679±353cells/mm² 和 1638±543cells/mm²,两组间比较无统计学差异(*P*=0.47)。角膜植片内皮细胞计数均值从术前至术后 10mo 的变化值,FS-PKP 组与传统 PKP 组均呈递减趋势,两组间变化差值的比较无统计学意义(*P*=0.32)。

2.5 并发症及处理 FS-PKP 组与传统 PKP 组术后并发症情况见表 3。在术后高眼压、术后切口裂开方面 FS-PKP 的发生率低于传统 PKP,有统计学差异(*P*<0.05),在排异反应方面差异有显著意义(*P*<0.01)。所有眼压升高眼予以停用糖皮质激素眼液,加用 10g/L 环孢素眼液和盐酸卡替洛尔滴眼液各每日 2 次点眼,眼压得以有效控制;切口愈合不良者在发现植片裂开时立即予以重新缝合并按首次手术后处理;发生排斥反应者予以糖皮质激素局部及全身应用后,植片均基本透明。

表3 FS-PKP 组与传统 PKP 组术后并发症情况 眼(%)

组别	眼数	并发症		
		高眼压	切口裂开	排异反应
FS-PKP 组	48	3(6.3)	2(4.2)	1(2)
传统 PKP 组	44	9(20.5)	7(15.9)	6(13.6)
χ^2		7.93	0.549	16.37
<i>P</i>		0.048	0.037	0.001

3 讨论

PKP 术中最为重要的环节是植片、植床的制备与缝合。传统环钻成本低,但钻切受力不均匀、切割位置偏移、植片植床吻合度低等因素都可能会导致术后切口渗漏或较大散光,从而影响术眼的视力恢复。为了避免这些问题,眼科学者尝试采用准分子激光、氩激光等进行角膜植片植床的制作^[3,4,6,7],以避免手工操作中的人为因素,但由于切削时间过长或穿透力不够而未能推广应用。

飞秒激光用于 PKP 已获得肯定的疗效^[3,8-10]。它依靠光裂解作用切割组织并能够在透明材料内精确聚焦,对切削区的热损伤极低,是其它激光无法比拟的。在本研究中 FS-PKP 组 48 眼术后早期呈现显著性视力(UCVA, BCVA)改善,自 6mo 后视力呈稳定趋势,与 Hoffart 等^[11]对 9 例患者进行 FS-PKP 治疗,术后 UCVA 和 BCVA 均明显提高的结果基本一致。术后的早期视力恢复,FS-PKP 组术后 1mo 的 BCVA 显著优于传统 PKP 手术组(*P*=0.002);这与 Bahar 等^[12]的分组临床研究报告结果一致,提示术后早期视力恢复快与飞秒激光能够完成任意形状切割,形成相互匹配供受体切口形态,以增加植片植床对合处的生物力学稳定性^[13]有关。“高帽状切口”可以使受体获得更多的内皮组织,在角膜内皮病变中比较有优势。而“蘑菇状切口”增加了密闭性,在原发性的角膜基质部病变,比如圆锥角膜,可能更有优势。我们根据角膜病变的不同情况在 FS-200 飞秒激光的 penetrating 模块下设计 top 与 bottom 的不同直径可以得到不同参数形状的“高帽式”“蘑菇式”切口以实现个性化治疗。其次 top 与 bottom

两部分点间距和行间距的能量参数的设置需要根据实际情况进行调整,理论上设计 bottom 能量略高于 top 能量,这样可以有效穿透组织,并减少对内皮组织损伤,但在较大的角膜白斑,边切时会覆盖部分不透明组织,则可能会出现两种情况:(1)组织的切割不能完全穿透,需以角膜剪补充分离切口,造成原切口延续性不好,部分吻合口失去阶梯状吻合,增加了术后散光;(2)组织过分穿透,少量房水溢出,有可能由于眼内压的波动而造成内眼结构的变化。我们尝试对于不同厚度、不同透明度的角膜组织给予不同脉冲能量、点线间距等参数设置的摸索,取得了一定的临床经验,但仍需大样本数据和精确的角膜厚度、透明度的评估,以期得到较为准确的调整参数,我们推测上述两点也可能是造成 FS-PKP 术后 6, 10mo 并没有比传统 PKP 体现更大的视力优势的原因。

对于术后角膜散光值,Kamiya 等^[13]提出 FS-PKP 制作植片植床切口更好的对合匹配关系,增加了其密闭性,可以减少切口缝线或术后提早拆线以降低散光和提高视力。关于 Intralase 飞秒激光进行“zigzag”切口的 FS-PKP 的报道^[8,14-17]均显示在 6mo 以内 FS-PKP 组比传统 PKP 组产生了更低的散光度数,这与本研究的应用 FS-200 飞秒激光系统的临床观察结果不尽相同,本组术后 6, 10mo 时,FS-PKP 组角膜散光(CA)均值均小于传统 PKP 组($P < 0.05$),显示我们的切口制作方法和参数设置有更好的长期疗效和稳定性。

另外本研究中 FS-PKP 组与传统 PKP 组手术后角膜内皮计数均数变化无统计学差异($P = 0.32$),与以往有关飞秒激光辅助穿透性角膜移植的文献^[14-17]显示出同样的结果,进一步证实飞秒激光环形切割分离角膜组织时对组织的热损伤很小,从而较少的影响到角膜内皮细胞。本研究不足的是尽管 FS-PKP 组在并发症方面的优势明显,但可能与其较小的植片设置和背景资料中圆锥角膜病例数较多、角膜白斑病例较少有关。

通过我们初步对飞秒激光辅助的穿透性角膜移植术治疗角膜盲的临床结果观察发现,与传统 PKP 手术相比,FS-PKP 手术安全有效,术后视力恢复快,角膜散光度数低。手术后并发症也更低,这与飞秒激光的高精确性与切割的高度规则性有关。更远期的安全性和效果有需要更长时间的随访和临床观察。

参考文献

- 刘家琦,李凤鸣.实用眼科学.北京:人民卫生出版社 2010;656
- 谢立信.临床角膜病学.北京:人民卫生出版社 2014;198-204

- Birnbaum F, Wiggermann A, Maier PC, et al. Clinical results of 123 femtosecond laser-assisted penetrating keratoplasties. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251(1):95-103
- Rush SW, Fraunfelder FW, Mathers WD, et al. Femtosecond laser-assisted keratoplasty in failed penetrating keratoplasty and globe trauma. *Cornea* 2011;30(12):1358-1362
- 刘婷,卢玉文,张利.15例飞秒激光辅助角膜移植手术的临床应用. *四川医学* 2013;34(5):688-689
- Szentmáry N, Langenbacher A, Kus MM, et al. Elliptical nonmechanical Corneal trephination;intraoperative complications and long-term outcome of 42 consecutive excimer laser penetrating keratoplasties. *Cornea* 2007;26(4):414-420
- Por YM, Cheng JY, Parthasarathy A, et al. Outcomes of femtosecond laser-assisted penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 2008;145(5):772-774
- Gaster RN, Dumitrascu O, Rabinowitz YS. Penetrating keratoplasty using femtosecond laser-enabled keratoplasty with zig-zag incisions versus a mechanical trephine in patients with keratoconus. *Br J Ophthalmol* 2012;96(9):1195-1199
- Tan JC, Heng WJ. One-year follow-up of femtosecond laser-assisted penetrating keratoplasty. *Clin Ophthalmol* 2013;7:403-409
- Shivanna Y, Nagaraja H, Kugar T, et al. Femtosecond laser enabled keratoplasty for advanced keratoconus. *Indian J Ophthalmol* 2013;61(8):469-472
- Hoffart L, Proust H, Matonti F, et al. Short-term results of penetrating keratoplasty performed with the Femtec femtosecond laser. *Am J Ophthalmol* 2008;146(1):50-55
- Bahar I, Kaiserman I, Iange AP, et al. Femtosecond laser versus manual dissection for lophal penetrating keratoplasty. *Br J Ophthalmol* 2009;93(1):73-78
- Kamiya K, Kobashi H, Shimizu K, et al. Clinical outcomes of penetrating keratoplasty performed with the visumax femtosecond laser system and comparison with conventional penetrating keratoplasty. *PLoS One* 2014;9(8):e105464
- Farid M, Steinert RF, Gaster RN, et al. Comparison of penetrating keratoplasty performed with a femtosecond laser zig-zag incision versus conventional blade trephination. *Ophthalmology* 2009;116(9):1638-1643
- Jonas JB. Femtosecond laser-assisted penetrating keratoplasty. *Acta Ophthalmol* 2009;87(3):353-354
- Lee J, Winokur J, Hallak J, et al. Femtosecond dovetail penetrating keratoplasty: surgical technique and case report. *Br J Ophthalmol* 2009;93(7):861-863
- Chamberlain WD, Rush SW, Mathers WD, et al. Comparison of femtosecond laser-assisted keratoplasty versus conventional penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 2011;118(3):486-491