

离子导入辅助跨上皮角膜胶原交联治疗进展期圆锥角膜 2a 随访分析

贾洪真, 庞旭, 樊郑军, 彭秀军

基金项目:北京市科技计划资助项目(No. Z151100004015217)
作者单位:(100048)中国北京市,海军总医院眼科
作者简介:贾洪真,在读博士研究生,主治医师,研究方向:紫外
光A/核黄素角膜交联治疗圆锥角膜的基础和临床。
通讯作者:彭秀军,博士,教授,主任医师,博士研究生导师,研究
方向:白内障、眼外伤、角膜胶原交联。 pxjl@vip.sina.com
收稿日期:2016-02-24 修回日期:2016-06-14

A two-year's results of iontophoresis-assisted transepithelial corneal cross-linking for progressive keratoconus

Hong-Zhen Jia, Xu Pang, Zheng-Jun Fan, Xiu-Jun Peng

Foundation item: Science and Technology Supporting Project of Beijing(No. Z151100004015217)
Department of Ophthalmology, Navy General Hospital, Beijing 100048, China
Correspondence to: Xiu-Jun Peng, Department of Ophthalmology, Navy General Hospital, Beijing 100048, China. pxjl@vip.sina.com
Received: 2016-02-24 Accepted: 2016-06-14

Abstract

• AIM: To report a two-year's results of iontophoresis-assisted transepithelial corneal cross-linking (I-CXL) for progressive keratoconus.

• METHODS: Thirty-four eyes in 24 patients with progressive keratoconus (mean age 21.0 ± 5.6 years; range: 14-32 years) were treated. After 1g/L riboflavin-distilled water solution was administered by iontophoresis-assisted (current 1mA) transepithelial method for 5min in total, standard surface UVA irradiation (370nm, 3mW/cm²) was performed at a 1-cm distance for 30min. The best corrected visual acuity (BCVA) measured as LogMAR number, corneal refractive astigmatism, K1, K2, Kmean, Kmax, intraocular pressure, endothelial cell density, the thickness at corneal apex and the thinnest point were measured preoperatively and 2a postoperatively.

• RESULTS: At 2a after the procedure, BCVA (LogMAR) improved from 0.32 ± 0.25 to 0.25 ± 0.19 ($t = 2.849$, $P = 0.015$). K1 decreased from 47.12 ± 4.33 to 46.06 ± 4.77 ($t = 2.652$, $P = 0.015$). K2 decreased from 51.36 ± 5.59 to 50.40 ± 6.16 ($t = 2.121$, $P = 0.047$). Kmean decreased from 49.12 ± 4.76 to 48.10 ± 5.25 ($t = 2.663$, $P = 0.015$). Kmax decreased from 57.57 ± 8.30 to 55.91 ± 8.14 ($t = 2.398$, $P = 0.026$). The

corneal apex thickness decreased from $476.90 \pm 38.71 \mu\text{m}$ to $454.43 \pm 40.86 \mu\text{m}$ ($t = 2.853$, $P = 0.010$). The thinnest thickness decreased from $464.38 \pm 39.92 \mu\text{m}$ to $433.86 \pm 50.78 \mu\text{m}$ ($t = 3.485$, $P = 0.002$). Corneal refractive astigmatism, intraocular pressure and endothelial cell density did not show significant changes.

• CONCLUSION: I-CXL for progressive keratoconus is safe and effective which can prevent deterioration of progressive keratoconus within 2a, but further long-term studies are necessary still.

• KEYWORDS: corneal collagen cross-linking; iontophoresis; keratoconus; riboflavin

Citation: Jia HZ, Pang X, Fan ZJ, et al. A two-year's results of iontophoresis-assisted transepithelial corneal cross-linking for progressive keratoconus. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2016;16(7):1344-1346

摘要

目的: 报道离子导入辅助跨上皮角膜胶原交联 (iontophoresis-assisted transepithelial corneal collagen cross-linking, I-CXL) 治疗进展期圆锥角膜的 2a 观察结果。

方法: 选取进展期圆锥角膜患者 24 例 34 眼, 应用 1g/L 核黄素蒸馏水溶液, 离子导入 (1mA 电流) 辅助跨上皮给药 5min 后, 紫外线 A (370nm, 3mW/cm²) 照射 30min。观察术前和术后 2a 最佳矫正视力 (best corrected distance visual acuity, BCVA)、角膜散光度数、K1、K2、Kmean、Kmax、眼压、角膜内皮细胞密度、角膜顶点厚度、角膜最薄厚度变化。

结果: 术后 2a, BCVA (LogMAR) 从 0.32 ± 0.25 提高到 0.25 ± 0.19 , 差异具有统计学意义 ($t = 2.849$, $P = 0.015$), K1 从 47.12 ± 4.33 下降到 46.06 ± 4.77 , 差异具有统计学意义 ($t = 2.652$, $P = 0.015$), K2 从 51.36 ± 5.59 下降到 50.40 ± 6.16 , 差异具有统计学意义 ($t = 2.121$, $P = 0.047$), Kmean 从 49.12 ± 4.76 下降到 48.10 ± 5.25 , 差异具有统计学意义 ($t = 2.663$, $P = 0.015$), Kmax 从 57.57 ± 8.30 下降到 55.91 ± 8.14 , 差异具有统计学意义 ($t = 2.398$, $P = 0.026$), 角膜顶点厚度从 476.90 ± 38.71 下降到 $454.43 \pm 40.86 \mu\text{m}$ ($t = 2.853$, $P = 0.010$), 角膜最薄厚度从 464.38 ± 39.92 下降到 $433.86 \pm 50.78 \mu\text{m}$, 差异具有统计学意义 ($t = 3.485$, $P = 0.002$)。角膜散光度数、眼压和角膜内皮细胞密度无明显变化。

结论: I-CXL 治疗进展期圆锥角膜安全、有效, 2a 内能够阻止进展期圆锥角膜病情恶化, 但长期效果仍需进一步观察。

关键词: 角膜胶原交联; 离子导入; 圆锥角膜; 核黄素
DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2016.7.36

引用:贾洪真,庞旭,樊郑军,等.离子导入辅助跨上皮角膜胶原交联治疗进展期圆锥角膜2a随访分析.国际眼科杂志2016;16(7):1344-1346

0 引言

角膜胶原交联(corneal collagen cross-linking, CXL)可以改变角膜的生物力学特性,增加角膜基质硬度,是目前唯一能够延缓或阻止圆锥角膜病情进展的保守治疗方法^[1]。大量的研究证实了传统的去上皮 CXL 阻止圆锥角膜进展的有效性,推荐其作为标准的治疗方法^[2]。但是去上皮 CXL 术后早期疼痛、角膜感染风险高、视力受损明显。为避免这些缺陷,近年来各种跨上皮 CXL 技术不断涌现,包括促渗剂辅助跨上皮 CXL 和 I-CXL 等。促渗剂辅助 CXL 效果存在争议^[3-4]。I-CXL 能够增加角膜基质内核黄素的浓度^[4-6],成为研究热点。本研究报告 I-CXL 后 2a 的随访结果。

1 对象和方法

1.1 对象 本研究采用回顾性系列病例分析方法,获得海军总医院伦理委员会批准,取得所有患者及家属的同意并签署知情同意书。选取 2012-07/2013-11 在我院眼科确诊的进展期圆锥角膜患者 24 例 34 眼,其中男 19 例 26 眼(79.2%),女 5 例 8 眼(20.8%),年龄 14~32(平均 21.0±5.6)岁。诊断标准:明确的近视、散光病史;视力下降;矫正视力小于 1.0;裂隙灯检查至少包含下列 1 项阳性体征:角膜基质变薄、向前锥状膨隆、Fleischer 环、Vogt 条纹、角膜上皮或上皮下角痕。角膜地形图显示角膜前表面中央屈光度大于 47.00D,角膜中心上下方 3mm 处屈光度差值大于 3.00D,双眼角膜中央前表面屈光度相差 1.00D 以上^[7]。纳入标准:裸眼视力和/或矫正视力下降一行以上(Snellen 视力表),角膜散光度增加 1.00D 以上, Kmax 值增加 1.00D 以上,最薄角膜厚度下降 10 μ m 以上并且不低于 400 μ m,裂隙灯检查角膜清亮,无 Vogt 条纹。排除标准:任何共存的眼部疾病或影响视力的角膜混浊,内眼手术史,疱疹病毒性角膜炎、严重干眼及自身免疫性疾病史^[8]。

1.2 方法 具体步骤参照 Li 等^[9]的方法,患者仰卧,患眼表面麻醉,开睑器开睑,酒精擦拭额部皮肤,安置、连接离子导入仪,眼杯内注入 1g/L 的核黄素蒸馏水溶液,电流强度 1mA,离子导入 5min,裂隙灯检查角膜基质黄染后,用辐照度 3mW/cm²,波长 370nm 的紫外线 A 照射,时间 30min,每 2~3min 滴 1 次 1g/L 核黄素溶液。每次照射前均使用照度测量仪检测紫外光灯的照射剂量。术后妥布霉素地塞米松滴眼液点眼 1 次,配戴角膜绷带镜,3~5d 后摘除。术后滴用 3g/L 氧氟沙星滴眼液 1wk、1g/L 氟米龙滴眼液 1mo、1g/L 溴芬酸钠滴眼液 1mo,人工泪液 1mo。术前和术后 1、3d、1wk、1、3、6mo、1、2a 进行随访。随访观察项目包括 BCVA(LogMAR)、K1、K2、Kmean、Kmax、角膜散光、角膜顶点厚度、角膜内皮细胞计数、眼压、角膜最薄厚度、裂隙灯显微镜、显然验光。配戴硬性透氧性角膜接触镜者检查前 1wk 停戴。

统计学分析:采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析。计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 来表示,手术前后各参数指标的差异比较采用配对 *t* 检验法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

术后 2a 的角膜散光度数、眼压和角膜内皮计数均轻

微下降,但差异无统计学意义($P > 0.05$),BCVA 提高,K1、K2、Kmean、Kmax、角膜顶点厚度、角膜最薄厚度均减小,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

3 讨论

离子导入是一种无创技术,应用电流来增加离子化药物穿透到组织的能力。将药物连接到带有与之极性相同电荷的电极上,接地电极带有极性相反电荷,连接在身体的任何部位,形成回路,药物充当了通过组织的电流导体。1908 年,离子导入技术引入眼科领域,能有效得促进药物跨角膜上皮到达角膜组织和前房^[10]。I-CXL 是一种跨上皮 CXL 技术,因其不必去除角膜上皮,可以减轻去上皮 CXL 术后早期的疼痛、视力损害和感染风险,手术操作时间也大大缩短,成为近来 CXL 技术的研究热点。

CXL 治疗的效果取决于角膜基质内核黄素浓度和紫外线 A 照射剂量。目前为止,CXL 不同方案中,紫外线 A 的照射总剂量都是 5.4J。因此,不同方案的临床效果差异主要依赖于角膜基质内核黄素浓度。角膜上皮是个重要的屏障,能阻止核黄素浸入角膜基质。目前各种跨上皮 CXL 方案中,角膜基质内核黄素浓度均低于去上皮 CXL^[11]。Mastropasqua 等^[5]研究表明不同 CXL 方法所获得的角膜基质内核黄素浓度和深度从大到小依次为去上皮 CXL、I-CXL、促渗剂辅助跨上皮 CXL,其浓度比例为 4:2:1。Vinciguerra 等^[4]的研究也得出类似结果。但是 CXL 治疗中,角膜基质内需要多大的核黄素浓度才能阻止圆锥角膜的进展仍然不清楚。

不同 CXL 方案的交联效应差异与角膜基质内核黄素浓度的差异相吻合。Bikbova 等^[12]应用共聚焦显微镜显示了 I-CXL 后角膜细胞凋亡的深度仅 210~230 μ m,而去上皮 CXL 是 270~300 μ m。Bonnell 等^[13]报道 I-CXL 引起的角膜分界线的深度和亮度介于促渗剂辅助跨上皮 CXL 和去上皮 CXL 之间。角膜细胞凋亡的深度和分界线的深度及亮度可能代表着交联效应的强弱。实验研究表明,I-CXL 能够增加离体人角膜的生物力学特性,角膜硬度增加效应略小于去上皮 CXL^[14]。I-CXL 在紫外线 A 照射期间,去除离子导入仪,角膜核黄素供应减少,随基质内核黄素代谢,浓度逐渐降低,交联效应减弱,可能是影响角膜硬化效应因素之一。

离子导入辅助的核黄素给药的确切机制尚未充分阐明。已经发表的几个临床研究结果令人兴奋^[13],但是缺乏足够的长期评估和大规模的临床试验来证明 I-CXL 后圆锥角膜病情稳定。以往的 I-CXL,大都应用的是不含右旋糖酐和氯化钠,低渗,添加促渗剂的核黄素平衡盐溶液^[4]。Li 等^[15]研究表明,应用核黄素蒸馏水溶液离子导入给药可以使角膜基质内核黄素浓度达到去上皮给药的水平。蒸馏水优于其他溶剂可能是因为:蒸馏水内寄生离子少,对核黄素浸润的干扰轻;更低的渗透压可能部分破坏角膜上皮的屏障功能。

本研究回顾了 1g/L 核黄素蒸馏水溶液 I-CXL 后 2a 的资料。术后 2a 的散光度数、眼压和角膜内皮细胞密度无明显变化,而 BCVA、K1、K2、Kmean、Kmax 均明显减小,表明圆锥角膜病情稳定,甚至有所缓解。国外有类似报道,Bikbova 等^[12]报道 I-CXL 治疗 1a 后角膜散光、Km 值降低,裸眼视力提高,角膜内皮细胞没有明显变化。Buzzonetti 等^[16]应用 I-CXL 治疗 10~18 岁的少年儿童圆锥角膜患者,观察 15mo BCVA 提高,等效球镜和散光度数、

表1 各项参数手术前后比较

参数	术前	术后 2a	差值	t	$\bar{x} \pm s$ P
BCVA(LogMAR)	0.32±0.25	0.25±0.19	0.07±0.08	2.849	0.015
K1	47.12±4.33	46.06±4.77	1.07±1.84	2.652	0.015
K2	51.36±5.59	50.40±6.16	0.97±2.09	2.121	0.047
Kmean	49.12±4.76	48.10±5.25	1.02±1.75	2.663	0.015
Kmax	57.57±8.30	55.91±8.14	1.66±3.17	2.398	0.026
散光度(D)	2.03±4.82	1.74±5.01	0.29±1.58	0.822	0.421
角膜顶点厚度(μm)	476.90±38.71	454.43±40.86	22.48±36.10	2.853	0.010
角膜最薄厚度(μm)	464.38±39.92	433.86±50.78	30.52±40.13	3.485	0.002
眼压(mmHg)	14.06±2.44	13.70±3.25	0.36±2.86	0.555	0.586
角膜内皮计数(个/mm ²)	2536.00±508.37	2286.57±607.27	249.43±867.87	1.317	0.203

地形图和球面像差数据无明显变化,而且最薄角膜厚度和内皮细胞密度无明显变化。我们观察到角膜顶点厚度、角膜最薄厚度有所减小。Greenstein 等^[17]也观察到 CXL 后 1a 角膜顶点厚度无变化,而最薄厚度轻度减少。这种角膜变薄具体原因尚不清楚,可能是 CXL 后基质胶原纤维压缩的结果,是否预示着病情即将开始恶化仍需进一步观察研究。

目前来看,我们的观察结果表明 I-CXL 是有效的,2a 内能够阻止进展期圆锥角膜病情恶化,但是能否保持圆锥角膜病情长期稳定,仍需要进一步观察。

参考文献

1 Wollensak G, Sporn E, Seiler T. Treatment of keratoconus by collagen cross linking. *Ophthalmologie* 2003;100(1):44-49
 2 Shalchi Z, Wang X, Nanavaty MA. Safety and efficacy of epithelium removal and transepithelial corneal collagen crosslinking for keratoconus. *Eye (London, England)* 2015;29(1):15-29
 3 Vinciguerra P, Randleman JB, Romano V, et al. Transepithelial iontophoresis corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus: initial clinical outcomes. *J Refract Surg* 2014;30(11):746-753
 4 Vinciguerra P, Mencucci R, Romano V, et al. Imaging mass spectrometry by matrix-assisted laser desorption/ionization and stress-strain measurements in iontophoresis transepithelial corneal collagen cross-linking. *Bio Med Res International* 2014;2014:404587
 5 Mastropasqua L, Nubile M, Calienno R, et al. Corneal cross-linking: intrastromal riboflavin concentration in iontophoresis-assisted imbibition versus traditional and transepithelial techniques. *Am J Ophthalmol* 2014;157(3):623-630
 6 Cassagne M, Laurent C, Rodrigues M, et al. Iontophoresis transcorneal delivery technique for transepithelial corneal collagen crosslinking with riboflavin in a rabbit model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*

2016;57(2):594-603
 7 Rabinowitz YS, McDonnell PJ. Computer-assisted corneal topography in keratoconus. *Refract Corneal Surg* 1989;5(6):400-408
 8 Rossi S, Orrico A, Santamaria C, et al. Standard versus trans-epithelial collagen cross-linking in keratoconus patients suitable for standard collagen cross-linking. *Clin Ophthalmol* 2015;18(9):503-509
 9 Li N, Fan Z, Peng X, et al. Clinical observation of transepithelial corneal collagen cross-linking by Iontophoresis of riboflavin in treatment of keratoconus. *Eye Sci* 2014;29(3):160-164
 10 Eljarrat-Binstock E, Domb AJ. Iontophoresis: a non-invasive ocular drug delivery. *J Control Release* 2006;110(3):479-489
 11 Gore DM, O'Brart D, French P, et al. Transepithelial riboflavin absorption in an ex vivo rabbit corneal model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(8):5006-5011
 12 Bikbova G, Bikbov M. Transepithelial corneal collagen cross-linking by iontophoresis of riboflavin. *Acta Ophthalmol* 2014;92(1):30-34
 13 Bonnel S, Berguiga M, De Rivoyre B, et al. Demarcation line evaluation of iontophoresis-assisted transepithelial corneal collagen cross-linking for keratoconus. *J Refract Surg* 2015;31(1):36-40
 14 Lombardo M, Serrao S, Rosati M, et al. Biomechanical changes in the human cornea after transepithelial corneal crosslinking using iontophoresis. *J Cataract Refract Surg* 2014;40(10):1706-1715
 15 Li N, Peng X, Fan Z, et al. Iontophoretic delivery of riboflavin into the rabbit cornea: a primary study. *Eye Sci* 2014;29(1):30-35
 16 Buzzonetti L, Petrocelli G, Valente P, et al. Iontophoretic transepithelial corneal cross-linking to halt keratoconus in pediatric cases; 15-month follow-up. *Cornea* 2015;34(5):512-515
 17 Greenstein SA, Shah VP, Fry KL, et al. Corneal thickness changes after corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: one-year results. *J Cataract Refract Surg* 2011;37(4):691-700