

跨上皮快速交联术联合术后配戴 RGPCL 治疗圆锥角膜的疗效

叶照达¹, 胡艳红², 陈子扬³

引用: 叶照达, 胡艳红, 陈子扬. 跨上皮快速交联术联合术后配戴 RGPCL 治疗圆锥角膜的疗效. 国际眼科杂志 2021; 21(7): 1257-1260

作者单位:¹(350122) 中国福建省福州市, 福建中医药大学;
²(350003) 中国福建省福州市, 福建中医药大学附属第二人民医院眼科;
³(350003) 中国福建省福州市, 福建省中医药科学院门诊部眼科

作者简介: 叶照达, 在读硕士研究生, 研究方向: 中西医结合眼科。

通讯作者: 胡艳红, 博士, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 中西医结合眼病研究. 12212022@163.com

收稿日期: 2020-11-23 修回日期: 2021-06-03

摘要

目的:探讨跨上皮快速交联术联合术后配戴硬性透气性角膜接触镜(RGPCL)治疗圆锥角膜患者的临床效果。

方法:回顾性研究。选取 2014-10/2015-10 在福建中医药大学附属第二人民医院确诊为进展性圆锥角膜并进行跨上皮快速角膜交联术联合术后配戴 RGPCL 的患者 16 例 25 眼, 平均年龄 25.31±5.92 岁, 术前最大角膜曲率为 58.96±6.76D, 角膜最薄点厚度为 439.52±53.24μm。使用核黄素及 45mW/cm² 紫外光照射进行跨上皮快速交联, 总能量 7.2J/cm², 术后配戴 RGPCL。术后随访 3~6a, 平均 52.44±11.39mo, 观察患者治疗前后 BCVA(配戴 RGPCL)、平坦子午线角膜曲率(K₁)、陡峭子午线角膜曲率(K₂)、最大角膜曲率(K_{max})、角膜屈光力(MPP)、角膜前后表面膨隆状态评价参数包括 BCVf、BCVb、前表面曲率不对称指数(SIf)、后表面曲率不对称指数(SIb)、圆锥角膜前表面最高点(KVf)、圆锥角膜后表面最高点(KVb)、角膜最薄处厚度(ThkMin)、晶状体混浊、角膜内皮细胞计数。

结果:所有患者手术过程顺利, 无术中并发症, 术后 1d 均有轻微刺痛伴异物感, 轻微畏光流泪; 2 例 2 眼患者术后 1d 摘吊带镜后角膜上皮小片脱落, 重新戴吊带镜 3d 后上皮愈合; 随访期间所有患者均未出现晶状体混浊, 角膜内皮细胞计数较术前无差异(P>0.05); 术后 BCVA(配戴 RGPCL)较术前 BCVA 明显改善, 术后 K_{max}、SIf、KVf、BCVf、BCVb 均较术前降低(P<0.05)。

结论:跨上皮快速角膜交联术联合 RGPCL 治疗圆锥角膜能有效且安全控制圆锥角膜进展, 长期效果稳定。

关键词:圆锥角膜; 角膜交联术; 硬性透气性角膜接触镜; 核黄素; 紫外光

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.7.26

Clinical observation on transepithelial rapid cross-linking combined with RGPCL in the treatment of keratoconus

Zhao-Da Ye¹, Yan-Hong Hu², Zi-Yang Chen³

¹Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, Fujian Province, China; ²Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350003, Fujian Province, China; ³Department of Ophthalmology, Fujian Academy of Chinese Medicine Sciences Clinic, Fuzhou 350003, Fujian Province, China

Correspondence to: Yan-Hong Hu. Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350003, Fujian Province, China. 12212022@163.com

Received: 2020-11-23 Accepted: 2021-06-03

Abstract

• **AIM:** To investigate the clinical effect of transepithelial rapid cross-linking combined with wearing rigid gas permeable contact lens (RGPCL) in keratoconus patients.

• **METHODS:** This was a retrospective study of patients with progressive keratoconus diagnosed in the Second Affiliated Hospital of Fujian University of Traditional Chinese Medicine in October 2014, and underwent transepithelial rapid keratoplasty. After surgery 16 patients (25 eyes) used RGPCL. Average age was 25.31±5.92 years old, maximum preoperative corneal curvature was 58.96±6.76D, thinnest corneal thickness was 439.52±53.24μm. Rapid cross-linking was performed using riboflavin and 45mW/cm² ultraviolet light (UV) irradiation with a total energy of 7.2J/cm². RGPCL was used after surgery. Follow up of 3-6a, average follow-up time was 52.44±11.39mo. The best corrected visual acuity [(BCVA), in RGPCL], corneal curvature of flat meridian (K₁), corneal curvature of steep meridian (K₂), maximum corneal curvature (K_{max}), corneal refractive power (MPP), Baiocchi Calossi Versaci index of anterior and posterior surface (BCVf and BCVb) asymmetry index of anterior surface curvature (SIf), asymmetry index of posterior surface curvature (SIb), the highest point of anterior cone cornea (KVf), the highest point of posterior cone cornea (KVb), the change of corneal thickness (ThkMin), lens opacity, and corneal endothelial cell count were observed.

• **RESULTS:** All patients had a successful operation, and no intraoperative complications. On the first day after surgery, all cases felt slight tingling and slight

photophobia tears. After 1d of operation, the corneal epithelium was removed in two eyes. While 3d after re-wearing the bandage, the epithelium healed. None of lens in the patients was opacified during follow-up, and there was no significant difference in corneal endothelial cell count compared with preoperative ($P>0.05$). The BCVA (wearing RGPCL) after operation is obviously improved compared with preoperative. All postoperative Kmax, Sif, KvF, BCVf, BCVb were lower than preoperative ($P<0.05$).

• **CONCLUSION:** Transepithelial rapid corneal cross-linking combined with RGPCL is safe and effective in controlling the progress of keratoconus. And the long-term effect is stable.

• **KEYWORDS:** keratoconus; corneal cross-linking; rigid gas permeable contact lens; riboflavin; ultraviolet light

Citation: Ye ZD, Hu YH, Chen ZY. Clinical observation on transepithelial rapid cross-linking combined with RGPCL in the treatment of keratoconus. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021; 21(7):1257-1260

0 引言

圆锥角膜是一种角膜的非感染性变性疾病,多于青春期发病,可顿挫性或进行性缓慢发展。其典型特征为角膜中央或旁中央圆锥形扩张、变薄向前突出,常造成不规则近视散光及高度近视,晚期会出现角膜后弹力层破裂、急性角膜水肿,形成混浊瘢痕,视力显著下降,只能行角膜移植术来改善视力^[1]。核黄素/紫外光(370nm)角膜胶原交联术(corneal collagen cross-linking, CXL)被认为是一种能有效控制圆锥角膜进展的治疗方法,其原理是渗入角膜基质的核黄素与紫外光相互作用,使胶原发生交联而增加角膜的硬度^[2]。1997年 Spoerl等^[3]首次通过实验研究证实了这种治疗的潜力,并且未出现其他交联因子(如戊二醛)的缺点,如角膜瘢痕、角膜内皮失代偿和毒性作用等。为了缩短CXL的治疗时间,减少CXL术中及术后并发症,提高患者的舒适度等,临床上相继出现了快速CXL、经上皮CXL等的交联模式^[4]。本研究采用核黄素/紫外光跨上皮快速角膜胶原交联术(accelerated transepithelial corneal collagen cross-linking, ATE-CXL)对目标人群的圆锥角膜进行干预,评估其有效性和安全性。

1 对象和方法

1.1 对象 回顾性研究。选取2014-10/2015-10在我院确诊为进展期圆锥角膜并行跨上皮快速角膜胶原交联术联合术后配戴RGPCL治疗的患者16例25眼纳入本研究。诊断标准^[5]:(1)临床期圆锥角膜:有近视、散光病史;视力进行性下降;BCVA<1.0(小数视力);裂隙灯显微镜检查以下体征至少有1项阳性:角膜基质变薄、锥状向前膨隆、Vogt线、Fleischer环、上皮或上皮下瘢痕;角膜地形图显示角膜前表面中央屈光度>47D,角膜中心下方3mm处与上方3mm处屈光度差值>3D,双眼角膜中央屈光度差值>1D。(2)亚临床期圆锥角膜:不满足临床期圆锥角膜诊断标准,但符合以下标准:角膜中央的屈光度>46.5D;下方与上方3mm角膜屈光度差值>1.26D;双眼角膜中央屈光度差值>0.92D。纳入标准^[6]:(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;(2)术前角膜厚度最薄处厚度 $\geq 325\mu\text{m}$;(3)无白内障、青光眼、眼底黄斑病变等影响视力的眼部疾病患者;(4)已行跨上皮快速角膜交联术;(5)术后一直配戴硬性透气性角膜接触镜(rigid gas permeable contact lens, RGPCL);(6)术后随访时间 $\geq 3\text{a}$ 。排除标准:(1)合并急性眼部感染或其它眼部活动性疾病者;(2)既往有眼部外伤史或手术史者;(3)存在眼底疾病等其它影响视力的疾病患者。本研究经过福建中医药大学附属第二人民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。

1.2 方法 所有手术均由经验丰富的同一位医生完成。患者仰卧位,0.5%盐酸丙美卡因滴眼液表面麻醉,测量角膜厚度确保其大于 $325\mu\text{m}$,应用充足的促渗剂ParaCel完全覆盖角膜,在4min内每90s重复点一次,用VibeX Xtra核黄素冲洗角膜,应用充足的VibeX Xtra核黄素完全覆盖角膜,在6min内每90s重复点一次,用BSS冲洗角膜,用KXL系统来进行UV治疗,照射强度为 $45\text{mW}/\text{cm}^2$,脉冲模式,总能量 $7.2\text{J}/\text{cm}^2$,照射总时间为5.4min,在照射过程中,每20s用BSS冲洗1次角膜表面,防止角膜干燥;术毕,术眼戴绷带镜,术后1d取出绷带镜。术后使用0.5%左氧氟沙星滴眼液联合0.1%氟米龙滴眼液点眼,每天4次,使用1wk。术后1mo开始配戴RGPCL,严格按照RGPCL配戴注意事项操作并定期更换。

所有患者停戴RGPCL 3d后检测以下指标^[7]。以角膜地形图仪的眼前节分析系统检测术前及术后的角膜前表面曲率参数的变化[包括角膜前表面平坦子午线角膜曲率(K1)、陡峭子午线角膜曲率(K2)、平均角膜曲率、最大角膜曲率(Kmax)、角膜屈光力(MPP)以及角膜前后表面膨隆状态评价参数包括BCVf、BCVb、前表面曲率不对称指数(Sif)、后表面曲率不对称指数(Sib)、圆锥角膜前表面最高点(KVf)、圆锥角膜后表面最高点(KVb)、角膜最薄处厚度(ThkMin)],以此评价圆锥角膜进展控制情况。以角膜内皮显微镜检测的角膜内皮细胞计数、BCVA(配戴RGPCL)、裂隙灯显微镜检查角膜及晶状体情况等指标来衡量其安全性。

统计学分析:采用SPSS 20.0统计数据,手术前后计量资料比较采用配对样本 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

纳入患者16例25眼中男8例13眼,女8例12眼,单眼7例,双眼9例,年龄15~35(平均 25.31 ± 5.92)岁,术后随访3~6a,平均 $52.44\pm 11.39\text{mo}$ 。所有患者手术过程顺利,无术中并发症,术后1d均有轻微刺痛伴异物感,轻微畏光流泪;2例2眼患者术后1d摘绷带镜后角膜上皮小片脱落,重新戴绷带镜3d后上皮愈合;随访期间所有患者均未出现晶状体混浊,角膜内皮细胞计数较术前比较差异无统计学意义($P>0.05$);术后BCVA(配戴RGPCL)较术前BCVA明显改善,术后Kmax、Sif、KVf、BCVf、BCVb均较术前降低($P<0.05$),见表1~3。

3 讨论

圆锥角膜是一种以角膜中央或旁中央局限性变薄并突起呈圆锥样为特征的非炎症性疾病,与遗传有密切关系^[8],但其发病原因和机制尚未明确,可能与角膜干细胞

表 1 手术前后各项指标比较

时间	眼数	BCVA(LogMAR)	角膜最薄点厚度(μm)	角膜内皮细胞计数(cells/mm ²)	$\bar{x} \pm s$
术前	25	0.557±0.342	439.52±53.24	2849±41	
术后 3a	25	0.069±0.095	440.40±48.81	2841±38	
<i>t</i>		7.423	2.532	1.102	
<i>P</i>		<0.01	0.101	0.124	

表 2 手术前后角膜前表面曲率参数比较

时间	眼数	K1	K2	平均 K 值	Kmax	MPP	$(\bar{x} \pm s, D)$
术前	25	47.54±4.00	51.32±5.01	49.34±4.44	58.96±6.76	48.77±4.14	
术后 3a	25	47.57±3.82	51.18±4.74	48.97±3.88	57.26±5.81	48.81±4.26	
<i>t</i>		0.343	0.606	1.629	3.378	0.314	
<i>P</i>		0.732	0.545	0.103	0.001	0.756	

表 3 手术前后角膜前后表面膨隆指数比较

时间	眼数	SI _f (D)	SI _b (D)	KV _f (μm)	KV _b (μm)	BCV _f (μm)	BCV _b (μm)	$\bar{x} \pm s$
术前	25	4.90±2.81	1.81±0.75	32.92±17.74	86.08±42.45	3.13±1.59	3.62±1.43	
术后 3a	25	3.66±3.70	1.57±1.09	30.72±16.10	85.52±39.46	2.64±1.62	3.25±1.70	
<i>t</i>		3.864	1.414	2.883	0.877	3.379	2.249	
<i>P</i>		<0.01	0.157	0.004	0.380	0.001	0.025	

异常相关^[9]。本病多于青春期发病,本研究收集的 16 例进展期圆锥角膜患者年龄为 15~35(平均 25.31±5.92)岁,符合其发病年龄。圆锥角膜可导致严重的不规则角膜散光和高度近视,从而出现视力严重下降,且框架眼镜矫正效果欠佳。角膜交联术是目前临床常用的一种微创且有效的阻止圆锥角膜病情进展的手术方法。Sporl 等^[3]在 1997 年首次提出 CXL 可以改变角膜的生物力学性能,为圆锥角膜患者提供了一个保守治疗的可能选择。Wollensak 等^[10]在 2003 年首次发表了 CXL 治疗圆锥角膜的临床报道,提出此疗法不但可以有效阻止圆锥角膜的扩张,减少圆锥角膜患者对穿透性角膜移植术的需求,而且还具有创伤小、治疗简单、相对安全等特点。

李彩虹等^[11]报道术后 12mo BCVA 由术前的 LogMAR (0.43±0.21) 提高至 LogMAR (0.31±0.25),Badawi^[12]的研究也显示术后 BCVA(LogMAR)由术前的 0.36±0.20 提高至 0.17±0.13。本研究中回顾的 25 眼中术前 BCVA(LogMAR)为 0.557±0.342,术后 BCVA(配戴 RGPCL, LogMAR)为 0.069±0.095 较术前明显改善,考虑到术后测量的 BCVA 是配戴 RGPCL 检测,与其他人有所不同,由于 RGPCL 能有效矫正角膜不规则散光,故 BCVA 值有一定的差异。

Kmax、角膜不对称指数与角膜膨隆形态变化在圆锥角膜诊断、分级及监测进展方面都有重要意义,也是衡量 CXL 有效与否的一个重要参数。本研究中术后的 Kmax 较术前明显下降,与多数学者的结果相似^[13-14]。Kmax 的下降与角膜纤维板层和基质层重新排列有关,交联后基质压缩,导致角膜曲率降低。但本研究中发现术后 K1、K2、平均 K 值与术前比较,差异均无统计学意义。这结果与部分学者的研究结果有差异,如张惜雪^[15]研究发现角膜前表面陡轴、平轴曲率虽在术后 1mo 出现一过性增高,但在术后 6mo 时,两者均下降至与术前无明显差异;温州医

科大学附属眼视光屈光手术中心的研究统计示,术后 1a 时角膜前表面陡轴曲率与平轴曲率均明显减少^[16]。结合本研究的 Kmax 结果,考虑原因如下:虽然都是快速角膜胶原交联术,但在各项研究中使用的紫外线照射方式、强度、时间、总能量均存在一定的不同,术后的治疗也存在差异,如 RGPCL 的使用等,这些均可能造成结果存在一定的差异。另外,本研究中的 K1、K2、平均 K 值所测的值为瞳孔直径约 3mm 范围内,部分患者的术前角膜曲率最高点并没有落在瞳孔直径 3mm 范围内,可能导致 K1、K2 与 Kmax 变化不一致的现象。垂直向的不对称指数 SI 代表着在中心纵轴的上下两个直径为 3mm 圆形区域内,切向曲率平均值的差异,这两个圆的圆心坐标分别为(0, +1.5mm)、(0, -1.5mm),SI_f表示前表面垂直向的不对称指数,正值代表了下半球区域较陡峭。本研究中术后 SI_f、SI_b均低于术前,尤其 SI_f具有显著差异,说明了术后角膜形态变得规则。BCV 是一个评价角膜膨隆状态的指标,在圆锥角膜中,BCV 增大。本研究中发现术后无论是 BCV_f还是 BCV_b均较术前显著降低,说明了角膜膨隆状态得到了改善。圆锥角膜的 KV_f明显高于正常人,本研究中术后的 KV_f明显较术前降低。以上指标均反映了术后角膜的形态规则化。另外,在角膜交联手术中核黄素浸泡和 UVA 照射过程中的角膜脱水、术后纤维间距减小引起的角膜胶原凝聚、角膜细胞凋亡以及黏多糖成分的改变均可能导致角膜厚度减小^[17],但本研究中术后 3a 与术前对比,角膜最薄点厚度无明显变化。说明快速角膜胶原交联合 RGPCL 能有效控制圆锥角膜进展。

传统的角膜胶原交联术紫外光照度为 3.0mW/cm²,总能量 5.4J/cm²,照射时间较长,部分患者无法耐受。本研究采用跨上皮快速角膜交联,照射强度为 45mW/cm²,脉冲模式,总能量 7.2J/cm²,照射强度和总能量远远大于传统方案中,但紫外光脉冲模式能够使角膜在照射间歇期

补充氧气^[18-19]。所有患者手术过程顺利,无术中并发症,术后1d均有轻微刺痛伴异物感,轻微畏光流泪,这与紫外线的刺激有关,但较传统的CXL患者的舒适性明显提高,手术时间显著缩短;2例2眼患者术后1d摘绷带镜后角膜上皮小片脱失,重新戴绷带镜3d后上皮愈合,未出现上皮延迟愈合的情况;术后3a随访期间内所有患者均未出现晶状体混浊,角膜内皮细胞计数较术前差异无统计学意义。因此,跨上皮快速角膜交联术联合RGPCl治疗圆锥角膜是安全的。

综上所述,本研究结果显示,跨上皮快速角膜交联术联合术后配戴RGPCl治疗圆锥角膜能有效且安全控制圆锥角膜进展,长期效果较稳定。另外,由于本研究的样本观察随访时间大于3a,与大多数研究^[20]相比,随访时间较长,因而样本量仍相对较少,更多的样本量将进一步观察以及随访。

参考文献

- 1 Amalich-Montiel F, Alió Del Barrio JL, Alió JL. Corneal surgery in keratoconus: which type, which technique, which outcomes? *Eye Vis (Lond)* 2016;3:2
- 2 Elmassry A, Said Ahmed OI, Abdalla MF, et al. Ten years experience of corneal collagen cross-linking: an observational study of 6120 cases. *Eur J Ophthalmol* 2020;1120672120928921
- 3 Spoerl E, Huhle M, Seiler T. Induction of cross-links in corneal tissue. *Exp Eye Res* 1998;66(1):97-103
- 4 李金晶, 薛劲松, 蒋沁, 等. 角膜胶原交联术治疗圆锥角膜的研究进展. *国际眼科杂志* 2020;20(3):477-480
- 5 Corneal topography of early keratoconus. *Am J Ophthalmol* 1989;108(6):746-748
- 6 杨洋, 蒋爱民. 圆锥角膜的分类与早期诊断. *中华眼科医学杂志(电子版)* 2015;5(4):213-218
- 7 林享强, 徐丹. 长期配戴RGP对角膜屈光力及散光的影响. *中国中医眼科杂志* 2016;26(4):263-266
- 8 Rabinowitz YS, Galvis V, Tello A, et al. Genetics vs chronic corneal

mechanical trauma in the etiology of keratoconus. *Exp Eye Res* 2021;202:108328

- 9 Li Y, Ismail S, McGhee JJ, et al. Differences in sphere-forming cells from keratoconic and normal corneal tissue: Implications for keratoconus pathogenesis. *Exp Eye Res* 2021;202:108301
- 10 Wollensak G, Spörl E, Seiler T. Treatment of keratoconus by collagen cross linking. *Ophthalmologe* 2003;100(1):44-49
- 11 李彩虹, 赵宏, 贾博, 等. 快速角膜胶原交联术治疗圆锥角膜的安全及有效性研究. *眼科新进展* 2020;40(3):243-246
- 12 Badawi AE. Accelerated corneal collagen cross-linking in pediatric keratoconus: One year study. *Saudi J Ophthalmol* 2017;31(1):11-18
- 13 林志荣, 吴护平, 罗顺荣, 等. 跨上皮快速角膜胶原交联术治疗较薄型圆锥角膜的早期疗效观察. *中华眼科杂志* 2017;53(9):694-700
- 14 Sakla H, Altroudi W, Munoz G, et al. Simultaneous topography-guided photorefractive keratectomy and accelerated corneal collagen cross-linking for keratoconus. *Cornea* 2016;35(7):941-945
- 15 张惜雪. Avedro 快速角膜交联术治疗圆锥角膜的短期临床疗效与转归. 浙江大学 2017
- 16 陈世豪, 李旖旎, 张佳, 等. 高辐照度快速经上皮角膜胶原交联术治疗原发性圆锥角膜. *中华眼视光学与视觉科学杂志* 2015;17(3):152-155
- 17 Holopainen JM, Krotila K. Transient corneal thinning in eyes undergoing corneal cross-linking. *Am J Ophthalmol* 2011;152(4):533-536
- 18 Turkcu UO, Yuksel N, Novruzlu S, et al. Protein oxidation levels after different corneal collagen cross-linking methods. *Cornea* 2016;35(3):388-391
- 19 Yuksel N, Ozel-Turkcu U, Yalinbas D, et al. Comparison of aqueous humor nitric oxide levels after different corneal collagen cross-linking methods. *Curr Eye Res* 2016;41(12):1539-1542
- 20 Hashemi H, Miraftab M, Seyedian MA, et al. Long-term results of an accelerated corneal Cross-linking protocol (18 mW/cm²) for the treatment of progressive keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2015;160(6):1164-1170