DOI:10.16016/j.1000-5404.202005022

飞秒激光辅助 LASIK 联合快速角膜交联巩固术治疗中高度近视的 2 年期疗效观察

季 红,熊 洁,张辰星,罗启惠,王 科,周青青,周友惠 400038 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第一附属医院眼科

[摘要] **目的** 探讨飞秒激光辅助准分子激光原位角膜磨镶术联合快速角膜胶原交联巩固术(Fs-LASIK Xtra)治疗角膜较薄的中、高度近视患者的有效性、可预测性以及安全性。**方法** 采用回顾性病例对照研究,收集我院 2016 年 3 月至 2017 年 3 月手术满 2 年,随访资料完整的 Fs-LASIK Xtra 及单纯 Fs-LASIK 手术的患者资料。其中 Fs-LASIK Xtra 手术患者为联合手术组,共 44 例 88 眼,单纯 Fs-LASIK 手术患者为对照组,共 50 例 100 眼。观察两组患者术后 1 周及 1、3、12、24 个月裸眼视力(UCVA)、最佳矫正视力(BCVA)、等效球镜、角膜曲率、角膜厚度、眼压、角膜内皮细胞计数、前节 OCT 交联线深度、术后角膜层间炎性反应及 haze 等并发症情况。**结果** 两组术前 BCVA 及术后 3、12、24 个月 UCVA 比较,术后 UCVA 较术前 BCVA 均显著提高($P<0.05$)。两组术前角膜曲率、等效球镜与术后 3、12、24 个月角膜曲率及等效球镜比较,术后角膜曲率及等效球镜均显著下降($P<0.05$)。两组 24 个月等效球镜达到预测值比较无统计学差异($P>0.05$);两组 24 个月等效球镜分布比较有统计学差异($P<0.05$),联合手术组术后 24 个月正等效球镜分布率较对照组高,负等效球镜分布率较对照组低;两组 24 个月回退率及过矫率比较有统计学差异($P<0.05$),联合手术组术后 24 个月过矫率较对照组高,回退率较对照组低。联合手术组有 32 眼术后 1 个月在角膜基质深度(224.57±62.01)μm 可见角膜交联线。联合手术组于术后 1~3 个月出现 0.5 级 haze 共 6 眼(6.8%),1 级 haze 共 2 眼(2.3%),给予激素眼液点眼治疗后 haze 消失,均未影响视力。**结论** Fs-LASIK Xtra 手术能有效治疗角膜较薄的中、高度近视患者,具有安全、有效、预测性好等优点,2 年期观察相对单纯 Fs-LASIK 能有效防止近视回退,但术后需要足量、规则地使用糖皮质激素滴眼液,以减少角膜炎症反应及 haze 的发生。

[关键词] 近视;薄角膜;角膜胶原交联术;飞秒激光辅助;准分子激光原位角膜磨镶术;近视回退
[中图法分类号] R181.32; R778.11; R779.63 [文献标志码] A

Two-year outcome of Fs-LASIK combined accelerated corneal cross-linking for moderate and high myopia

JI Hong, XIONG Jie, ZHANG Chenxing, LUO Qihui, WANG Ke, ZHOU Qingqing, ZHOU Youhui Department of Ophthalmology, First Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400038, China

[**Abstract**] **Objective** To evaluate the safety, effectiveness and predictability of femtosecond laser assisted excimer laser *in-situ* keratomileusis combined with accelerated cross-linking (Fs-LASIK Xtra) in moderate and high myopia with thin cornea. **Methods** A retrospective case-control study was carried out after the whole clinical data of 2 years' follow-up from the patients undergoing Fs-LASIK Xtra or single Fs-LASIK in our hospital during March 2016 and March 2017 were collected. Forty-four patients (88 eyes) undergoing Fs-LASIK Xtra surgeries were included in the study group, and 50 patients (100 eyes) Fs-LASIK surgeries in the control group. Changes in uncorrected distance visual acuity (UCVA), correction of best distant vision (BCVA), equivalent spherical mirror (SEQ), corneal curvature, intraocular pressure,

[通信作者] 熊 洁,E-mail:janesure1979@163.com

endothelium, depth of demarcation line in anterior segmental optical coherence tomography (OCT), and the incidences of postoperative complications, such as interlaminar inflammation reaction and corneal haze in 1 week, and 1, 3, 12 and 24 months after surgery were measured and observed. **Results** The pre-operative BCVA and post-operative UCVA at 3, 12 and 24 months were all significant improved ($P<0.05$). The pre-operative corneal curvature and SEQ were also greatly decreased in 3, 12 and 24 months after surgery. The SEQ reached the predicted value in both groups in 24 months, but there was no obvious difference between them ($P>0.05$). The distribution of positive SEQ was notably higher, while that of negative SEQ was lower in the study group when compared to the control group ($P<0.05$). Significant differences in the percentages of regression and overcorrection at 24 months were seen between the 2 groups ($P<0.05$), with the study group having higher percentage of overcorrection, but lower percentage of regression than the control group. In the study group, the depth of demarcation line of 32 eyes was 224.57±62.01 μm. Six eyes (6.8%) with grade 0.5 haze and 2 eyes (2.3%) with grade 1 haze occurred in 1 to 3 months after surgery, and the symptoms were disappeared after topical steroid treatment which had no negative influence in the final visual acuity. **Conclusion** Fs-LASIK Xtra can treat moderate and high myopia with thin cornea with good safety, effectiveness and predictability. Sufficient glucocorticosteroid eye drop should be used regularly to prevent post-operative inflammation reaction and haze.

[**Key words**] myopia; thin corneal; accelerated cross-linking; femtosecond laser assisted excimer; laser *in-situ* keratomileusis; myopia regression

Corresponding author: XIONG Jie, E-mail: janesure1979@163.com

单纯准分子激光原位角膜磨镶术(excimer laser in-situ keratomileusis, LASIK)因在角膜上进行切削,使角膜变薄,会降低角膜生物力学稳定性[1-4],尤其对于中、高度近视患者及角膜相对较薄的患者,已有诸多报道术后容易发生近视回退[5-6],甚至可诱发角膜扩张,严重影响患者视力[7]。因此预防 LASIK 术后近视回退以及防止医源性角膜扩张是屈光手术必须面对的临床问题。角膜胶原交联术(corneal collagen cross linking,CXL)可通过核黄素和紫外线相互作用形成活性氧,从而促进角膜胶原纤维形成额外的共价键,增强角膜生物力学的稳定性,目前已广泛应用于治疗圆锥角膜[8]。近年来,有国外学者将 CXL 与 LASIK 联合治疗中高度近视,发现该方式不仅能获得良好的视力,而且术后近视回退及医源性角膜扩张发生率均要显著低于单纯 LASIK 患者[9-10]。但国内对 Fs-LASIK Xtra 术后治疗效果的观察期限多较短,尚缺乏长期疗效观察的相关研究。本研究回顾性分析 2016 年 3 月至 2017 年 3 月到我院行 Fs-LASIK Xtra 手术及单纯 Fs-LASIK 手术,2 年期随访资料完整的患者,对两组资料进行分析比较,进一步研究 Fs-LASIK Xtra 术的长期有效性、可预测性及安全性。

1 资料与方法

1.1 研究方法及分组

采用回顾性病例对照研究。行 Fs-LASIK Xtra 手术患者设为联合手术组,行单纯 Fs-LASIK 手术患者设为对照组。所有纳入患者资料通过医院伦理委员会审核(伦理号:KY2020063)。

1.2 研究对象

收集 2016 年 3 月至 2017 年 3 月到我院行 Fs-LASIK Xtra 及单纯 Fs-LASIK 手术,2 年期随访资料完整的患者。联合手术组 44 例 88 眼,其中男性 20 例 40 眼,女性 24 例 48 眼,年龄 18~25(22.5±2.9)岁;对照组 50 例 100 眼,其中男性 23 例 46 眼,女性 27 例 54 眼,年龄 19~28(23.6±3.7)岁。

纳入标准:联合手术组:①中高度近视合并薄角膜的 Fs-LASIK Xtra 手术患者;②术前角膜厚度 470~520 μm;③手术后角膜剩余基质厚度 270~290 μm;④双眼手术;⑤连续 2 年随访资料完整的病例。对照组:①行单纯 Fs-LASIK 手术的中高度近视患者;②双眼手术;③术前球镜<-10.00D,柱镜<-5.00D,等效球镜≥-6.00D;④手术后角膜剩余基质厚度 270~290 μm;⑤连续 2 年随访资料完整的病例。

排除标准:①出现严重术中并发症的患者:如制瓣失败,游离瓣,偏中心切削;②手术设计有残留屈光度的患者。

1.3 设备及制剂

德国 AMARIS 准分子激光治疗仪,LDV 达芬奇飞秒激光仪、美国 Avedro 公司快速角膜交联仪 KXL SYSTEM,美国 Avedro 公司 0.22%Avedro 核黄素制剂。

1.4 手术方法

联合手术组术前生理盐水冲洗结膜囊,消毒铺巾双眼,开睑器开右眼,常规行飞秒激光制瓣,掀瓣后行准分子激光切削,再以 0.22% Avedro 核黄素制剂 1 mL 浸泡角膜基质 90 s。以生理盐水冲洗干净核黄素制剂,复位角膜瓣,将患者移至角膜交联仪下,设置紫外线照射能量 2.7 J/cm^2,使用连续照射模式照射角膜 90 s(总能量 30 MW/cm^2)。以同样方式行左眼手术。

术毕常规用左氧氟沙星滴眼液(4 次/d,持续 1 周);双氯芬酸钠眼液(4 次/d,持续 2 周);醋酸泼尼松龙眼液(4 次/d,持续 2 周)停药后改为氯替泼诺眼液(4 次/d,每 2 周减量 1 次,逐量递减至 1 次/d,持续 3 个月)治疗。

对照组行常规 Fs-LASIK 手术,术后按照常规 Fs-LASIK 术后用药。

1.5 观察指标

统计患者术前及术后 1 周,1、3、6、12 个月及 24 个月的资料。观察指标:裸眼视力 UCVA(LogMAR 视力)、最佳矫正视力 BCVA(LogMAR 视力)、角膜曲率、等效球镜、角膜厚度、裂隙灯观察炎性反应、Haze 情况、眼压、角膜内皮细胞计数、眼前节 OCT 观察角膜交联线。统计术后 24 个月回退及过矫数量,设定术后等效球镜在±0.50D 范围内为达到预测,低于−0.50D 为回退,超过+0.50D 为过矫。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 23.0 统计软件行数据分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组术前比较采用独立样本 t 检验,两组不同时间比较采用重复测量方差分析,有显著性差异再行 LSD 两两比较,同一组两时间点比较采用配对 t 检验。两组间率的比较用 χ^2 检验及秩和检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

联合手术组 44 例 88 眼及对照组 50 例 100 眼术前平均等效球镜、平均角膜曲率、平均角膜厚度及术后剩余基质厚度比较见表 1。行独立样本 t 检验,两组术前角膜厚度、术后剩余基质厚度有统计学差异($P<0.05$),联合手术组均显著薄于对照组,两组术前等效球镜、平均角膜曲率比较均无统计学差异($P>0.05$)。

2.2 有效性

2.2.1 视力 联合手术组与对照组术前 BCVA 与术后各个时间 UCVA 比较见表 2。行重复测量方差分析,两组时间效应具有统计学差异($P=0.03$),两组内不同时间点视力具有统计学差异。时间分组交互作用及分组效应均无统计学差异($P>0.05$),说明两组视力随时间变化趋势及两组间视力均无统计学差异。

进一步行组内各时间点两两比较,两组术后各时间 UCVA 与术前 BCVA 比较,均有统计学差异($P=0.000$),而术后各时间 UCVA 比较无统计学差异($P>0.05$),两组术后的 UCVA 稳定。

联合手术组与对照组 24 个月 UCVA 与术前 BCVA 进行比较,其中联合手术组与术前 BCVA 相比,46 眼 52.3%无变化,32 眼 36.4%提高一行视力,10 眼 11.3%提高 2 行及以上视力。两组均无视力丢失。对两组术后 UCVA 达到术前 BCVA 及超过术前 BCVA 的比例行卡方检验,术后 24 个月两组手术效果无统计学差异($P>0.05$,表 3)。

表 1 术前联合手术组及对照组一般情况比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	术前等效球镜/D	术前角膜曲率/D	术前角膜厚度/μm	剩余基质厚度/μm
联合手术组	88	−8.32±1.49	43.80±1.09	507.91±22.29	280.34±8.78
对照组	100	−8.41±1.02	43.57±1.24	518.26±23.41	285.65±4.74
t		0.275	0.781	−2.262	−3.476
P		0.784	0.951	0.024	0.001

表 2 联合手术组及对照组术前 BCVA 与术后各时间 UCVA 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	术前 BCVA	术后 3 个月 UCVA	术后 12 个月 UCVA	术后 24 个月 UCVA
联合手术组	88	0.009±0.031	−0.023±0.067	−0.036±0.069	−0.034±0.059
对照组	100	−0.023±0.060	−0.038±0.070	−0.041±0.065	−0.038±0.065
时间效应		$F=43.828$	$P=0.030$		
交互作用		$F=3.051$	$P=0.231$		
分组效应		$F=6.275$	$P=0.178$		

所有视力为 LogMAR 视力

表 3 联合手术组与对照组术后 24 个月 UCVA 达到效果比较[眼(%)]

组别	UCVA 比术前 BCVA		总计
	相同	超过 1 行及以上	
联合手术组	46(52.27)	42(47.73)	88
对照组	58(58.00)	42(42.00)	100
总计	104(55.32)	84(44.68)	188

2.2.2 角膜曲率 联合手术组与对照组术前及术后 3、12、24 个月角膜曲率比较见表 4。行重复测量方差分析,时间效应具有统计学意义($P<0.001$),两组内不同时间点角膜曲率有统计学差异。时间分组交互作用及分组效应均无统计学差异($P>0.05$),两组角膜曲率随时间变化趋势及组间均无统计学差异。

进一步行组内各时间点两两比较,两组术前与术后各时间角膜曲率比较均有统计学差异,术后角膜曲率显著下降,而术后两组内各时间角膜曲率比较均无统计学差异($P>0.05$)。

2.2.3 眼轴 联合手术组与对照组术前及术后 24 个月眼轴比较见表 5。两组术前眼轴比较无统计学差异($P>0.05$);术后 24 个月眼轴比较无统计学差异($P>0.05$);联合手术组术前与术后眼轴比较无统计学差异($P>0.05$);对照组术前与术后眼轴比较无统计学差异($P>0.05$)。

2.3 可预测性

联合手术组及对照组术前与术后 3、12、24 个月等效球镜比较见表 6。行重复测量方差分析,时间效应具有统计学意义($P=0.000$),两组内不同时间点等效球镜有统计学差异。交互作用及分组效应均无统计学差异($P>0.05$),两组等效球镜随时间变化趋势及组间均无统计学差异。

进一步行组内各时间点两两比较,两组术前与术后各时间等效球镜比较均有统计学差异,术后角膜曲率显著下降,而术后两组内各时间点比较均无统计学差异($P>0.05$),两组术后各时间等效球镜稳定。

两组术后 24 个月实际矫正等效球镜量与术前拟矫正等效球镜量见图 1,纵坐标为实际矫正量,横坐标为拟矫正量,两组实际矫正等效球镜量与拟矫正等效球镜量均呈强相关,联合手术组:$R^2=0.999$,对照组:$R^2=0.9977$。

术后联合手术组与对照组 24 个月等效球镜精准度比较见图 2。联合手术组 24 个月等效球镜在-0.50~-0.14D 有 4 眼占 4.5%,-0.13~+0.13D 有 50 眼占 57%,+0.14~+0.50D 有 31 眼占 35%,+0.51~+1.00D 有 3 眼,占 3%,无 1 例超过-0.50D 及+1.00D。对两组等效球镜分布进行秩和检验,具有统计学差异($P<0.05$),即联合手术组术后 24 个月正等效球镜分布率较对照组高,负等效球镜分布率较对照组低。

联合手术组与对照组预测性比较见表 7,行卡方检验采用连续矫正公式,两组预测性比较无统计学差异($P>0.05$)。对两组回退率及过矫率进行秩和检验,有统计学差异($P<0.05$),即联合手术组术后 24 个月过矫率较对照组高,回退率较对照组低。

表 4 联合手术组及对照组术前与术后各时间角膜曲率比较(D,$\bar{x}\pm s$)

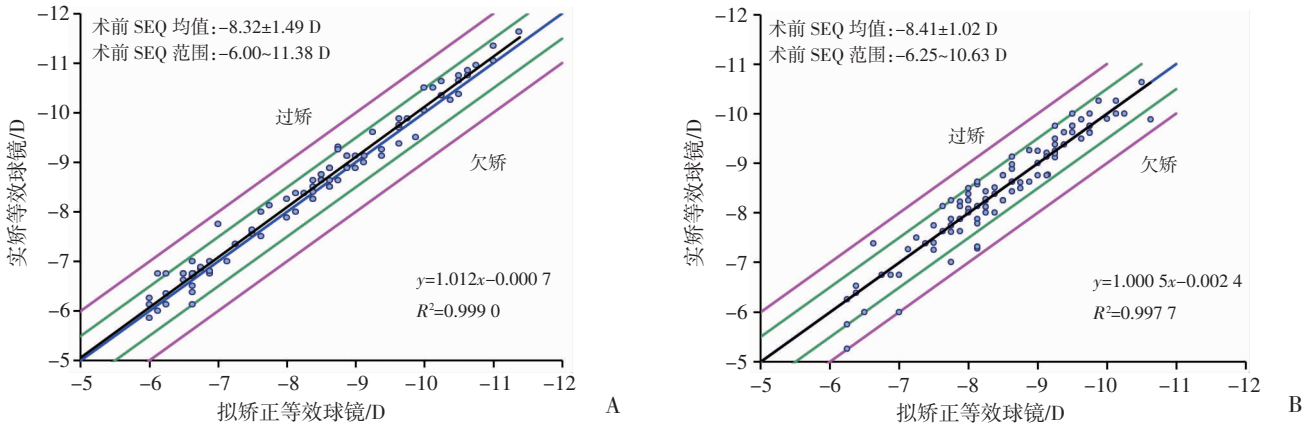
组别	n	术前角膜曲率	术后 3 个月曲率	术后 12 个月曲率	术后 24 个月曲率
联合手术组	88	43.80±1.09	37.36±2.38	37.44±2.33	37.31±2.35
对照组	100	43.52±0.95	36.79±1.25	37.11±1.25	37.04±2.25
时间效应		$F=3\,790.284$	$P=0.000$		
交互作用		$F=1.788$	$P=0.148$		
分组效应		$F=2.465$	$P=0.118$		

表 5 联合手术组及对照组术前与术后 24 个月眼轴比较(mm,$\bar{x}\pm s$)

组别	n	术前	术后 24 个月
联合手术组	88	26.86±0.93	26.87±0.89
对照组	100	26.75±0.95	26.80±0.91

表 6 联合手术组及对照组术前与术后各时间等效球镜比较(D,$\bar{x}\pm s$)

组别	n	术前	术后 3 个月	术后 12 个月	术后 24 个月
联合手术组	88	-8.32±1.49	0.37±0.45	0.14±0.25	0.11±0.22
对照组	100	-8.41±1.02	0.17±0.44	0.10±0.44	0.05±0.45
时间效应		$F=7\,989.867$	$P=0.000$		
交互作用		$F=0.556$	$P=0.645$		
分组效应		$F=2.756$	$P=0.099$		



A:联合手术组 88 眼;B:对照组 100 眼

图 1　两组术后 24 个月实际矫正等效球镜与术前拟矫正等效球镜比较

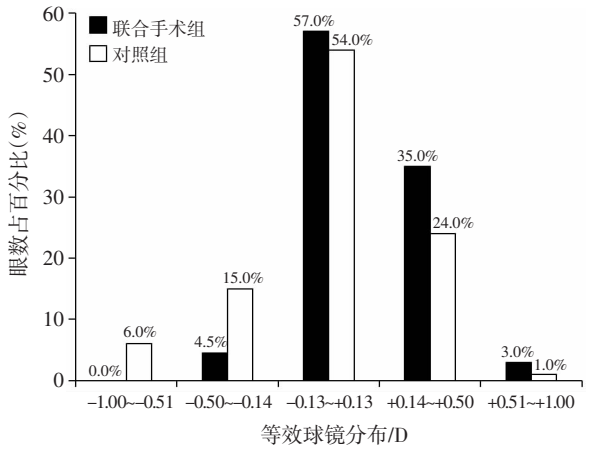


图 2　联合手术组与对照组术后 24 个月等效球镜精准度比较

表 7　联合手术组与对照组 24 个月预测性比较[眼(%)]

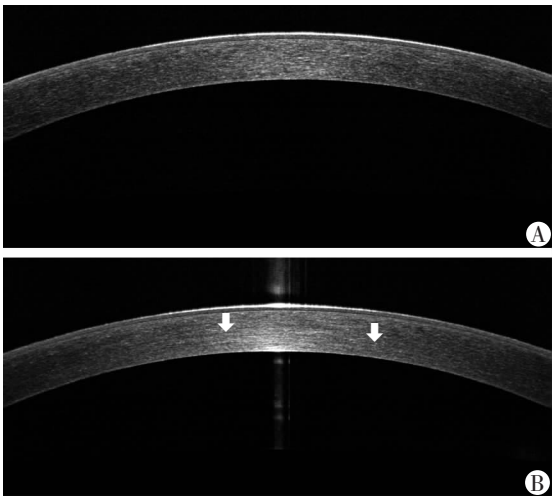
组别	回退	过矫	达到预测	总计
联合手术组	0(0.00)	3(3.41)	85(96.59)	88
对照组	6(6.00)	1(1.00)	93(93.00)	100
总计	6(3.19)	4(2.13)	178(94.68)	188

2.4　安全性

术后第 1 天联合手术组 3 眼(3.4%)出现不同程度层间沙漠样反应(DLK),给予频点醋酸泼尼松龙眼液后,1 周复查 DLK 消失。对照组术后无 DLK 发生。联合手术组于术后 1~3 个月先后出现 0.5 级 haze 共 6 眼(6.8%),1 级 haze 共 2 眼(2.3%),给予醋酸泼尼松龙眼液 8 次/d 点眼 1 周,6 次/d 点眼 1 周,以后替换为氯替泼诺眼液维持点眼 2 个月,复查 haze 消失,均未影响视力。对照组未发现明显 haze。

术后 1 个月,联合手术组有 32 眼在角膜基质 156~347 μm 深度可见角膜交联线,深度(224.57±62.01)μm,如图 3。有 56 眼未查见明显角膜交联线,术后 3 个月复查角膜交联线均不明显。

术后随访眼压、角膜内皮细胞计数,联合手术组与对照组术后 24 个月与术前比较结果见表 8、9。两组术后 24 个月眼压比较无统计学差异($P>0.05$)。术后 24 个月角膜内皮细胞两组比较无统计学差异($P>0.05$),联合手术组术前与术后角膜内皮细胞比较无统计学差异($P>0.05$)。联合手术组术后未发生激素性青光眼、角膜内皮失代偿、白内障及眼底病变等并发症。



A:术前前节 OCT;B:术后 1 个月前节 OCT 可见角膜交联线(箭头示)

图 3　术前及术后 1 个月前节 OCT 结果

表 8　两组术前及术后 24 个月眼压比较(mmHg,$\bar{x}\pm s$)

组别	n	术前眼压	术后 24 个月眼压	t	P
联合手术组	88	13.94±2.84	10.45±3.07	6.521	<0.001
对照组	100	14.57±1.53	11.06±2.24	5.874	<0.001

表 9 两组术前及术后 24 个月角膜内皮细胞比较

(个/mm^2,$\bar{x}\pm s$)

组别	n	术前角膜内皮细胞	术后 24 个月角膜内皮细胞
联合手术组	88	2 889.39±284.43	2 864.54±276.37
对照组	100	2 905.42±289.56	2 892.76±301.43

3 讨论

LASIK 手术因切削角膜基质会削弱角膜生物力学稳定性,后者可直接导致中低度的近视回退。特别对于高度近视及薄角膜患者,术中需切削的角膜基质较多,导致剩余基质厚度偏薄,术后发生近视回退的概率也相应增加,严重者甚至可出现继发性角膜扩张。研究发现 LASIK 术后 5 年期近视回退可达到-0.6~-0.96D[11]。目前对于中高度近视合并薄角膜患者,相对安全的手术方式包括角膜表层手术及有晶体眼人工晶体植入术。但临床上仍有部分患者因个人原因或特殊眼部情况不适合应用以上两种手术方式矫正屈光不正。对该部分患者需通过何种术式减少术后近视回退并达到理想的术后效果,目前已成为临床上亟待解决的棘手问题。

角膜交联术是临床上唯一一种非侵入式的能够有效增加角膜生物力学稳定性的方法[12]。2003 年,WOLLENSAK 等[13]首次将 CXL 用于治疗因角膜生物力学稳定性下降导致的圆锥角膜。2005 年,KOHLHAAS 等[14]首次应用 CXL 治疗 LASIK 术后角膜扩张。近年来,越来越多的研究显示 CXL 联合 LASIK 术能够获得更稳定的术后效果及更少的近视回退[15-16]。由于国内相关的 Fs-LASIK Xtra 研究期限多较短,因此本研究连续观察 Fs-LASIK Xtra 术后长达 2 年的治疗效果,通过回顾性病例对照研究,对其术后有效性、可预测性及安全性进行了系统的资料收集及分析,并关注了术后 haze 的发生及转归。

在本研究中,Fs-LASIK Xtra 联合手术组患者术后 UCVA 较术前的 BCVA 显著提高,所有患者 UCVA 均可达到术前预测效果甚至超过预测的最佳矫正视力,说明联合手术具有良好的手术效果,与单纯 Fs-LASIK 对照组相比,两组的术后效果无统计学差异。在随访的 2 年期间,Fs-LASIK Xtra 联合手术组的 UCVA 及角膜曲率均无明显变化,说明联合手术效果稳定性良好。

Fs-LASIK Xtra 联合手术组实际矫正等效球镜及散光,均达到术前预测,术后 2 年 85 眼(96.6%)等效球镜均在±0.50D 内,其中±0.13D 以内的有 50 眼(57%),说明联合手术的预测性好,精确度高。尽管预测性与单纯 Fs-LASIK 对照组比较无统计学差异,但两组在等效球镜分布上具有统计学差异,在术后 2 年 Fs-LASIK Xtra 联合手术组更多患者等效球镜维持在正度数,而负度数等效球镜患者明显少于对照组。此外,术后 2 年联合手术组未出现超过-0.5D 的回退,对照组有 6 眼(6%)超过-0.5D 的回退,两组回退率有统计学差异,其结果与 KANELLOPOULOS[17]报道的结果较为一致。说明 Fs-LASIK Xtra 联合手术较单纯 Fs-LASIK,能有效减少及防止近视回退。

值得注意的是,术后 2 年联合手术组有 3 眼(3.4%)出现了等效球镜超过+0.50D 的过矫,相比对照组有统计学差异。这种过矫情况的出现可能和角膜交联术本身对角膜曲率的改变直接相关,由于单纯 CXL 治疗圆锥角膜可使角膜曲率下降 1D 左右[18],因此有学者提出是否应考虑在联合手术时适当减少一些球镜或散光的矫正量。在本研究中,并未减少联合手术组的手术矫正量,与对照组手术设计相同,出现的 3 例过矫,均在+1.00D 范围内,并未造成患者视力下降或不适。因此在术前设计矫正的等效球镜量时,是否应酌情减少还需大样本量的随机对照研究才能进一步明确。

本研究术后随访各时间点比较等效球镜、角膜曲率均保持稳定,无角膜膨隆、内皮细胞丢失激素性高眼压或继发青光眼等严重并发症发生,与对照组相比均无统计学差异,两组均未出现最佳矫正视力的丢失,而联合手术组术后的 BCVA 较术前有显著提高,说明联合手术安全性好。通过前节 OCT 检查,有一部分患者在术后 1 个月左右于角膜基质中后 1/3 至 2/3 处可见到明显的角膜交联线,既往报道 LASIK-Xtra 中,交联线一般出现在角膜基质层中 211~388 μm 处[19],与本研究观察的 156~347(224.57±62.01)μm 基本一致。交联线是判断核黄素作用深度的重要标志,由于核黄素具有屏障保护作用,可吸收光照时的紫外线,防止损伤角膜内皮,晶体及眼内其他结构,因此,我们在行紫外线光照时,一定要复位角膜瓣,并确保角膜全层厚度在 375 μm 以上。但是未出现交联线并不代表交联未起作用,在本研究中,未出现交联线的患者一样表现出稳定良好的手术效果。

本研究中联合手术组在术后1d发现3眼(3.4%)出现不同程度层间沙漠样反应(DLK),其发生率较SEILER[20]报道的38.2%低。术后1~3个月左右6眼(6.8%)先后出现0.5级haze,2眼(2.3%)出现1级haze,与既往文献报道的结果较为一致[21-22]。对照组均未发现DLK及明显haze。通过积极的激素冲击治疗后,所有患眼DLK及haze消失,UCVA未受到影响,术后2年期随访BCVA较术前无下降。不管是DLK还是haze在单纯Fs-LASIK手术后是非常罕见的。DLK的出现与核黄素浸泡及紫外线光照后层间无菌性炎症反应相关,在手术中应避免过多对角膜基质进行机械操作,紫外线光照时应注意点生理盐水或人工泪液以保持角膜表面湿润,从而减少术后炎性反应。本研究中联合手术组大部分患者术后第1天均无明显炎性反应,视力达到预测,与对照组相比无统计学差异。而haze的出现原因在于,一方面对于研究中早期接受Fs-LASIK Xtra手术的患者,术后激素的使用量及时间不足,而后期接受手术的患者,均按照表层手术后的激素使用法用药,再未发现明显haze,说明haze的发生与激素用量不够有关。另一方面本研究也发现,出现haze患者均为交联线很明显的患者,出现时间集中在术后1个月左右,有可能说明Fs-LASIK Xtra的交联反应是发生haze的诱因之一,3个月后随着交联线的消失,haze也随之消失。另外,NG[23]研究发现术中紫外线照射时间可能会影响haze的发生。因此我们认为,术中对角膜基质的核黄素浸泡、反复冲洗、交联反应的刺激以及紫外线的照射是引发haze的关键。延长并增加术后激素用药是预防和治疗的重要措施。在本研究中,激素眼液的使用时间及用量均按照表层手术后用药,同时嘱咐患者术后避免紫外线光照,能够有效预防和减少术后炎性反应及haze的发生,保障术后的效果及安全性。对发生DLK及haze患者,尽管最终UCVA及BCVA未受影响,但本研究并未对其视觉质量进行评估,有待进一步研究。

本研究开展了为期2年的观察,验证了Fs-LASIK Xtra手术在矫正中高度近视中具有良好的有效性、稳定性、预测性及安全性,较单纯的Fs-LASIK手术能有效减少并防止近视回退,为因各种原因无法行ICL/TICL植入术,中、高度近视伴角膜相对较薄的患者提供了一个安全有效的手术选择。但术后轻度过矫、DLK及haze的发生,还需进一步明确手术设计的量效关系以及规范化的术后用药来预防。

参考文献:

[1] DOU R, WANG Y, XU L, *et al*. Comparison of corneal biomechanical characteristics after surface ablation refractive surgery and novel lamellar refractive surgery[J]. Cornea, 2015, 34(11): 1441-1446.

[2] REINSTEIN D Z, ARCHER T J, RANDLEMAN J B. Mathematical model to compare the relative tensile strength of the cornea after PRK, LASIK, and small incision lenticule extraction[J]. J Refract Surg Thorofare N J, 2013, 29(7): 454-460. DOI:10.3928/1081597X-20130617-03.

[3] SINHA ROY A, DUPPS W J, ROBERTS C J. Comparison of biomechanical effects of small-incision lenticule extraction and laser in situ keratomileusis: finite-element analysis[J]. J Cataract Refract Surg, 2014, 40(6): 971-980. DOI:10.1016/j.jcrs.2013.08.065.

[4] WU D, WANG Y, ZHANG L, *et al*. Corneal biomechanical effects: small-incision lenticule extraction versus femtosecond laser-assisted laser in situ keratomileusis[J]. J Cataract Refract Surg, 2014, 40(6): 954-962. DOI:10.1016/j.jcrs.2013.07.056.

[5] ALIÓ J L, SORIA F, ABBOUDA A, *et al*. Laser in situ keratomileusis for -6.00 to -18.00 diopters of myopia and up to -5.00 diopters of astigmatism: 15-year follow-up[J]. J Cataract Refract Surg, 2015, 41(1): 33-40. DOI:10.1016/j.jcrs.2014.08.029.

[6] SUGAR A, RAPUANO C J, CULBERTSON W W, *et al*. Laser in situ keratomileusis for myopia and astigmatism: safety and efficacy: a report by the American Academy of Ophthalmology[J]. Ophthalmology, 2002, 109(1): 175-187.

[7] DAMGAARD I B, REFFAT M, HJORTDAL J. Review of corneal biomechanical properties following LASIK and SMILE for myopia and myopic astigmatism[J]. Open Ophthalmol J, 2018, 12: 164-174. DOI:10.2174/1874364101812010164.

[8] KOBASHI H, RONG S S. Corneal collagen cross-linking for keratoconus: systematic review[J]. Biomed Res Int, 2017, 2017: 8145651. DOI:10.1155/2017/8145651.

[9] TOMITA M. Combined laser in situ keratomileusis and accelerated corneal cross-linking: an update[J]. Curr Opin Ophthalmol, 2016, 27(4): 304-310. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000281.

[10] SAKLA H, ALTROUDI W, MUÑOZ G, *et al*. Simultaneous topography-guided partial photorefractive keratectomy and corneal collagen crosslinking for keratoconus[J]. J Cataract Refract Surg, 2014, 40(9): 1430-1438. DOI:10.1016/j.jcrs.2013.12.017.

[11] ALIÓ J L, MUFTUOGLU O, ORTIZ D, *et al*. Ten-year follow-up of laser in situ keratomileusis for myopia of up to-10 diopters[J]. Am J Ophthalmol, 2008, 145(1): 46-54. DOI:10.1016/j.ajo.2007.09.010.

[12] WOLLENSAK G, SPORL E, SEILER T. Treatment of keratoconus by collagen cross linking[J]. Ophthalmologe, 2003, 100(1): 44-49.

[13] WOLLENSAK G, SPOERL E, SEILER T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus[J]. Am J Ophthalmol, 2003, 135(5): 620-627.

[14] KOHLHAAS M, SPOERL E, SPECK A, *et al*. A new treatment of keratectasia after LASIK by using collagen with riboflavin/UVA light cross-linking [J]. Klinische Monatsblatter Fur Augenheilkunde, 2005, 222(5): 430-436. DOI:10.1055/s-2005-857950.

[15] TAMAYO G E. Predictable visual outcomes with accelerated corneal cross-linking concurrent with laser in situ keratomileusis[J]. J Cataract Refract Surg, 2012, 38(12): 2206. DOI:10.1016/j.jcrs.2012.10.023.

[16] KANELLOPOULOS A J, PAMEL G J. Review of current indications for combined very high fluence collagen cross-linking and laser in situ keratomileusis surgery[J]. Indian J Ophthalmol, 2013, 61(8): 430-432. DOI:10.4103/0301-4738.116074.

[17] KANELLOPOULOS A J, ASIMELLIS G. Combined laser in situ keratomileusis and prophylactic high-fluence corneal collagen crosslinking for high myopia: two-year safety and efficacy[J]. J Cataract Refract Surg, 2015, 41(7): 1426-1433. DOI:10.1016/j.jcrs.2014.10.045.

[18] ZOTTA P G, DIAKONIS V F, KYMIONIS G D, *et al*. Long-term outcomes of corneal cross-linking for keratoconus in pediatric patients[J]. J AAPOS, 2017, 21(5): 397-401. DOI:10.1016/j.jaapos.2017.07.205.

[19] TOMITA M, YOSHIDA Y, YAMAMOTO Y, *et al*. In vivo confocal laser microscopy of morphologic changes after simultaneous LASIK and accelerated collagen crosslinking for myopia: one-year results [J]. J Cataract Refract Surg, 2014, 40(6): 981-990. DOI:10.1016/j.jcrs.2013.10.044.

[20] SEILER T G, FISCHINGER I, KOLLER T, *et al*. Superficial corneal crosslinking during laser in situ keratomileusis[J]. J Cataract Refract Surg, 2015, 41(10): 2165-2170. DOI:10.1016/j.jcrs.2015.03.020.

[21] CELIK U H, ALAGÖZ N, YILDIRIM Y, *et al*. Accelerated corneal crosslinking concurrent with laser in situ keratomileusis[J]. J Cataract Refract Surg, 2012, 38(8): 1424-1431. DOI:10.1016/j.jcrs.2012.03.034.

[22] ASLANIDES I M, MUKHERJEE A N. Adjuvant corneal crosslinking to prevent hyperopic LASIK regression[J]. Clin Ophthalmol Auckl N Z, 2013, 7: 637-641. DOI:10.2147/OPTH.S39796.

[23] NG A L K, KWOK P S K, WU R T K, *et al*. Comparison of the demarcation line on ASOCT after simultaneous LASIK and different protocols of accelerated collagen crosslinking: a bilateral eye randomized study[J]. Cornea, 2017, 36(1): 74-77. DOI:10.1097/ICO.0000000000001012.

(**收稿**:2020-05-06;**修回**:2020-06-29)

(编辑 张 维)