

·论著·

·飞秒激光·

# 角膜板层刀和飞秒激光制瓣准分子激光原位角膜磨镶术后泪液功能及角膜神经再生速度的比较

徐婧 李莹 余晨颖 金玉梅

**【摘要】** 目的 比较 M2 机械角膜刀及 FEMTO LDV 飞秒激光制瓣准分子激光原位角膜磨镶术 (LASIK) 后泪液功能和角膜神经再生速度, 为制定个性化手术方式提供依据。方法 前瞻性病例对照研究。纳入患者 40 例 (80 眼), 机械角膜板层刀制瓣 LASIK (M-LASIK) 组和 FEMTO LDV 飞秒激光制瓣 LASIK (F-LASIK) 组各 20 例。观察术后 1、3 个月泪液功能的 3 项客观指标即泪膜破裂时间 (BUT)、泪液分泌试验 (Schirmer I 试验) 和角膜荧光素染色 (FS) 评分, 并对患者进行角膜共聚焦显微镜检查, 对角膜上皮神经修复速度进行分析。对检查结果进行方差分析、独立样本  $t$  检验、Mann-Whitney  $U$  检验和 Spearman 相关分析。结果 术后 1 个月和 3 个月 F-LASIK 组 BUT 长于 M-LASIK 组, 差异有统计学意义 ( $t=-2.195, -2.174, P<0.05$ ); 2 组间 Schirmer I 试验、FS 评分差异无统计学意义。角膜上皮神经纤维 (CSNFs) 再生速度评分, 术后 1 个月时 F-LASIK 组为  $(1.03\pm 0.63)$  分, M-LASIK 组为  $(0.83\pm 0.55)$  分, 差异无统计学意义 ( $Z=-1.400, P>0.05$ ); 3 个月时分别为  $(2.31\pm 0.83)$  分和  $(1.93\pm 0.80)$  分, 差异有统计学意义 ( $Z=-2.100, P<0.05$ )。Schirmer I 试验和 CSNFs 再生速度呈正相关 ( $r=0.231, P<0.01$ ), 而 BUT ( $r=0.143, P>0.05$ ) 和 FS 评分 ( $r=-0.049, P>0.05$ ) 与 CSNFs 再生速度无相关性。结论 飞秒激光制瓣 LASIK 术后泪液功能恢复较机械刀制瓣快, 角膜瓣切缘处神经修复速度较机械刀制瓣 LASIK 快。基础泪液分泌量随着角膜上皮神经修复速度加快而增加。

**【关键词】** 飞秒激光; 角膜磨镶术, 激光原位; 泪液; 神经再生

## Tear dynamics and corneal sub-basal nerve fiber regeneration after laser in situ keratomileusis flap made with microkeratome or Femto LDV femtosecond laser

XU Jing, LI Ying, YU Chen-ying, JING Yu-mei. Department of Ophthalmology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Science & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: LI Ying, Email: liyingpumch@sohu.com

**【Abstract】 Objective** To investigate changes in tear dynamics and corneal sub-basal nerve fiber regeneration after laser in situ keratomileusis (LASIK) surgery with a femtosecond laser and a mechanical microkeratome. **Methods** In a prospective case-control study, 40 eyes of 20 patients were treated with FEMTO LDV femtosecond laser LASIK surgery (F-LASIK group) or mechanical microkeratome LASIK surgery (M-LASIK group) respectively. Tear film break-up time (BUT), Schirmer I test with corneal fluorescein staining (FS) and in vivo confocal microscopy of corneal subbasal nerve fibers (CSNFs) were obtained preoperatively and 1 and 3 months after surgery. Images of the CSNFs were analyzed to evaluate nerve regeneration. Data were analyzed using repeated measures ANOVA, an independent samples  $t$  test, Mann-Whitney  $U$  test and Spearman correlation analysis. **Results** At 1 and 3 months after operation the average of BUT of F-LASIK group was significantly longer than that of M-LASIK group ( $t=-2.195, -2.174, P<0.05$ ). Schirmer I test results and the FS were comparable between the 2 groups. The nerve regeneration score was a little higher in F-LASIK group ( $1.03\pm 0.63$ ) than that in M-LASIK group ( $0.83\pm 0.55$ ) at 1 month after surgery, but there was no significant difference ( $Z=-1.400, P>0.05$ ). The nerve regeneration score in F-LASIK group ( $2.31\pm 0.83$ ) was significantly higher than that in M-LASIK group ( $1.93\pm 0.80$ ) at 3 months after

surgery ( $Z=-2.100$ ,  $P<0.05$ ). Significant positive correlations were found between Schirmer I test and the CSNFs regeneration score ( $r=0.231$ ,  $P<0.01$ ), while there was no statistically significant associations between the CSNFs regeneration score and BUT ( $r=0.143$ ,  $P>0.05$ ) or FS ( $r=-0.049$ ,  $P>0.05$ ). **Conclusion** The recovery of tear dynamics and corneal subbasal nerve fibers is faster in FEMTO LDV LASIK than in traditional LASIK. Schirmer I test is increase with the CSNFs regeneration.

**【Key words】** Femtosecond laser; Keratomileusis, laser in situ; Tears; Nerve regeneration

目前,准分子激光原位角膜磨镶术(laser in situ keratomileusis, LASIK)仍是矫正屈光不正的主流手术方式,以术后视力恢复快、疼痛轻、疗效好而见长。角膜瓣制作是 LASIK 手术的关键步骤之一。技术的进步和仪器的更新大大减少了 LASIK 手术的并发症,尤其是飞秒激光在眼科角膜手术中的应用,为角膜瓣的制作提供了新的、更安全的方式。LASIK 术后的一个主要并发症是暂时性干眼或原有干眼症状加重。由于在制作角膜瓣过程中不可避免地切断了部分角膜神经,破坏了泪液反射环路,进而引起泪膜稳定性和泪液分泌量的减少。本研究目的在于比较机械角膜板层刀制瓣和 FEMTO LDV 飞秒激光制瓣在 LASIK 术后对泪液功能、眼表症状和角膜神经纤维修复的影响,为 2 种制瓣方式在临床中的应用提供一定依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

选取 2012 年 8~12 月在北京协和医院眼科近视准分子中心双眼均接受 LASIK 手术患者 40 例(80 眼)。其中机械角膜板层刀制瓣 LASIK(M-LASIK)组和 FEMTO LDV 飞秒激光制瓣 LASIK(F-LASIK)组各 20 例。M-LASIK 组男 9 例,女 11 例,年龄( $26.4\pm 5.2$ )岁,等效球镜度( $-6.03\pm 2.93$ )D,中央角膜厚度( $547.4\pm 25.3$ ) $\mu\text{m}$ 。F-LASIK 组男 6 例,女 14 例,年龄( $28.0\pm 6.0$ )岁,等效球镜度( $-6.21\pm 7.17$ )D,中央角膜厚度( $534.50\pm 27.73$ ) $\mu\text{m}$ 。2 组患者各参数之间差异无统计学差异( $t=-2.056$ ,  $\chi^2=2.368$ ,  $t=0.732$ ,  $3.581$ ,  $P>0.05$ )。术前常规检查裸眼视力、非接触眼压、角膜地形图、散瞳验光、综合验光仪验光、裂隙灯检查、泪液功能试验、散瞳眼底检查等。入选标准:①屈光度稳定 2 年以上;②近 2 周末配戴角膜接触镜;③术前检查排除眼科其他疾病,如圆锥角膜、感染性眼病、青光眼、视网膜病变等;④排除全身结缔组织疾病及自身免疫性疾病,如系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎等;⑤无干眼症状,无角膜病史,如病毒性角膜炎,角膜瘢痕等。研究符合赫尔辛基宣言,术前所有患者均签署手术知情同意书。

### 1.2 手术方法及术后处理

手术均由本院同一医生主刀。术前 0.4% 盐酸奥布卡因点眼。F-LASIK 和 M-LASIK 组分别采用 FEMTO LDV 飞秒激光(瑞士 Ziemer Ophthalmic Systems Group 公司)和 Moria M2 自动微型角膜板层刀,角膜瓣蒂均位于上方。掀开角膜瓣后使用鹰视 Allegretto 准分子激光(德国 WaveLight Laser Technologie 公司)切削基质。平衡盐溶液冲洗角膜瓣和基质表面后瓣复位。术后常规抗生素和糖皮质激素眼药水滴眼,术后随访 3 个月。

### 1.3 检测指标

除 LASIK 手术前后的常规检查外,对 2 组患者于术前、术后 1 个月、术后 3 个月进行泪液功能检查,包括泪膜破裂时间(tear film break-up time, BUT)、泪液分泌试验(Schirmer I 试验)和角膜荧光染色(fluorescein staining, FS)评分。应用活体共聚焦显微镜(in vivo confocal microscopy, IVCN)对角膜上皮神经纤维(corneal subbasal nerve fibers, CSNFs)进行检查并评分。

### 1.4 泪液功能检查

将荧光素染色条湿润后轻触患者下穹窿结膜,观察角膜荧光素染色及 BUT。角膜荧光素染色按照 Durrie 和 Stahl<sup>[1]</sup>报道的方法进行评分:将角膜分为中央、上方、下方、鼻侧、颞侧 5 个区域,每个区域内染色情况分为 0、1、2、3 分,共 4 个等级。共 0~15 分。BUT 测量采用秒表进行记录。基础泪液分泌量检查(Schirmer I 试验)在上述检查后 5 min 进行,使用泪液检测滤纸条(天津晶明公司),在无表面麻醉的状态下记录 5 min 后滤纸湿长。

### 1.5 IVCN 角膜形态学检查

分别于术前、术后 1 个月和术后 3 个月应用 IVCN(由德国海德堡视网膜激光断层扫描系统 III 代与 Rostock 角膜模块组件组成)采集患者角膜上皮神经纤维图像。该检查由同一医师进行,按仪器说明书进行操作,选择截面模式(section mode)获取图像,观察视野为 400  $\mu\text{m}\times 400$   $\mu\text{m}$ ,最小分辨率为 1  $\mu\text{m}$ 。检查每个受检眼角膜瓣边缘至角膜中央 CSNFs 修复情况。CSNFs 再生速度的评分标准:将



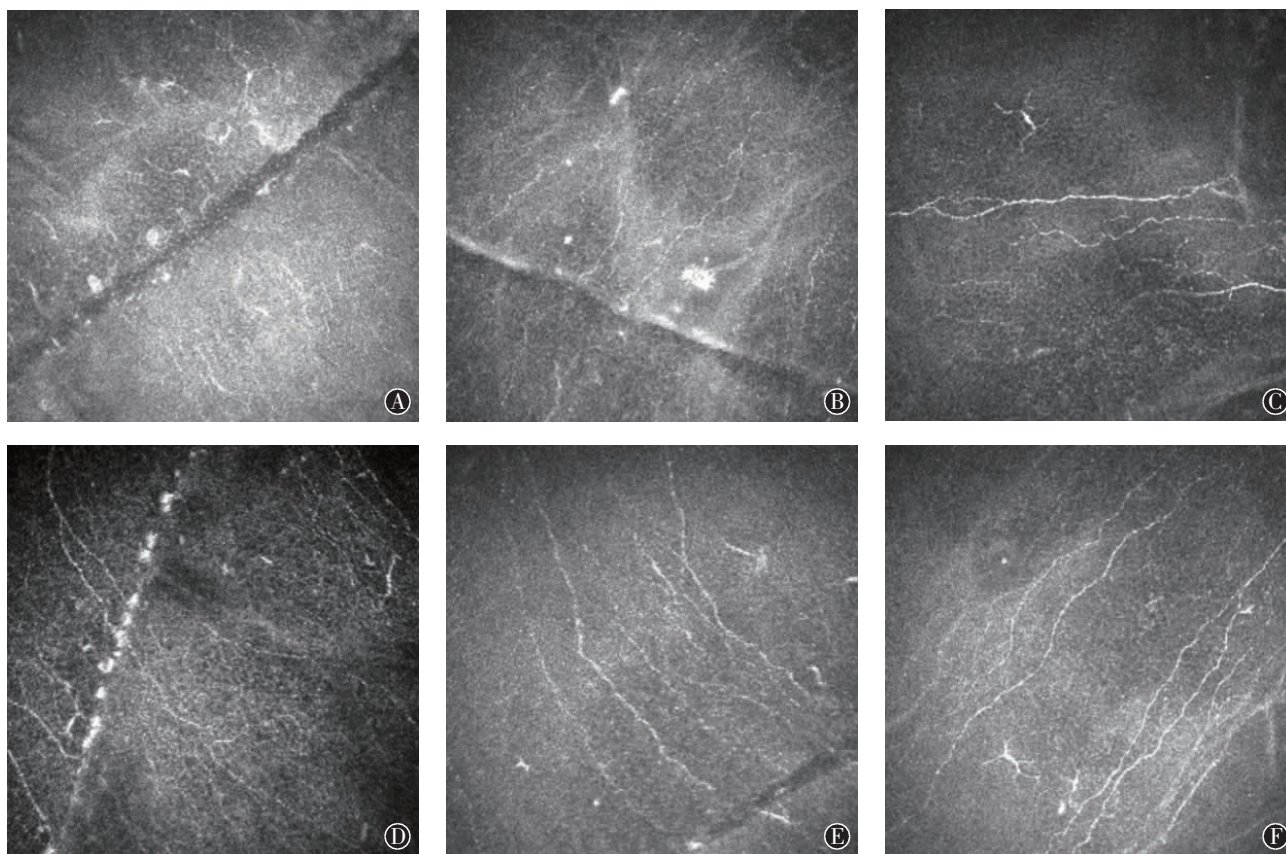


图1 2组术后活体共聚焦显微镜下角膜上皮神经纤维图像( $\times 800$ )  
A,机械角膜刀制瓣-LASIK(M-LASIK)术后1个月角膜瓣边缘几乎没有角膜上皮神经纤维(CSNFs)生长;B,M-LASIK术后3个月角膜瓣边缘可见CSNFs;C,M-LASIK术后3个月角膜中央6 mm内可见CSNFs;D,飞秒激光制瓣-LASIK(F-LASIK)术后1个月角膜瓣边缘可见纤细的CSNFs;E,F-LASIK术后3个月CSNFs明显;F,F-LASIK术后3个月角膜中央6 mm内可见大量CSNFs

图1 2组术后活体共聚焦显微镜下角膜上皮神经纤维图像( $\times 800$ )

因为我们扫描所用每帧图像间隔减少图像分辨率增加有关,这样更有利于发现角膜上皮新生的细小神经纤维。Zhang等<sup>[8]</sup>报道LASIK术后1个月90%角膜瓣内可见CSNFs生长,术后3个月飞秒组64.3%角膜中央3 mm区域内可见CSNFs长入,而角膜板层刀制瓣为62.5%,本研究与之相比略低。

我们观察到角膜CSNFs的修复有2种方式:从角膜瓣外向内长入和从角膜深层向上穿过浅层基质向前长入。角膜基质神经向前穿过前部基质进入前弹力层,在上皮基底细胞层底部形成上皮神经纤维丛,神经纤维在LASIK手术制瓣和基质消融的过程中被切断,切口远端的神经退化,之后邻居的神经干发出再生纤维长入损伤区域,角膜瓣边缘Schwann细胞通路的重排可以有助于神经的再生<sup>[9]</sup>。本研究显示F-LASIK组上皮神经纤维再生速度比M-LASIK组更快,术后3个月时2组差异有统计学意义。有研究显示FEMTO LDV飞秒激光所制角膜瓣厚度( $112.7 \pm 7.45$ ) $\mu\text{m}$ <sup>[10]</sup>、M2角膜板层刀为( $132.96 \pm 13.91$ ) $\mu\text{m}$ <sup>[11]</sup>,因此飞秒激光制瓣比机械刀制瓣在切削时对基质的神经干的损伤更少,有利于神经纤维从深层神经干

长入上皮基底细胞层下。而且飞秒激光制瓣精确性高,角膜瓣厚度均匀一致,有近乎垂直的切缘,这种几何形态相对于机械刀制瓣所形成的坡行边缘理论上更有利于Schwann细胞的重排,加快神经修复的速度。

本研究同时发现基础泪液分泌量与神经再生速度之间呈正相关,推测LASIK术后神经修复有促进泪液的分泌的作用。但泪液稳定性可能也与神经密度有关,虽然角膜瓣边缘可见纤细的角膜上皮神经纤维,但因其密度小未能使泪液功能完全恢复至术前水平。另一种可能是本研究样本量较小,尚需更大样本量实验来证明。

#### 参考文献:

- [1] Durrie D, Stahl J. A randomized clinical evaluation of the safety of Systane Lubricant Eye Drops for the relief of dry eye symptoms following LASIK refractive surgery. *Clin Ophthalmol*, 2008, 2:973-979.
- [2] Ambrosio RJ, Tervo T, Wilson SE. LASIK-associated dry eye and neurotrophic epitheliopathy: pathophysiology and strategies for prevention and treatment. *J Refract Surg*, 2008, 24:396-407.
- [3] Golas L, Manche EE. Dry eye after laser in situ keratomileusis

with femtosecond laser and mechanical keratome. J Cataract Refract Surg, 2011, 37: 1476-1480.

[4] Salomão MQ, Ambrósio R Jr, Wilson SE. Dry eye associated with laser in situ keratomileusis: mechanical microkeratome versus femtosecond laser. J Cataract Refract Surg, 2009, 35: 1756-1760.

[5] Kumano Y, Matsui H, Zushi I, et al. Recovery of corneal sensation after myopic correction by laser in situ keratomileusis with a nasal or superior hinge. J Cataract Refract Surg, 2003, 29: 757-761.

[6] Linna TU, Vesaluoma MH, Perez-Santonja JJ, et al. Effect of myopic LASIK on corneal sensitivity and morphology of subbasal nerves. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2000, 41: 393-397.

[7] Darwish T, Brahma A, O'Donnell C, et al. Subbasal nerve fiber regeneration after LASIK and LASEK assessed by noncontact esthesiometry and in vivo confocal microscopy: prospective study. J Cataract Refract Surg, 2007, 33: 1515-1521.

[8] Zhang F, Deng S, Guo N, et al. Confocal comparison of corneal nerve regeneration and keratocyte reaction between FS-LASIK, OUP-SBK, and conventional LASIK. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2012, 53: 5536-5544.

[9] de Leeuw AM, Chan KY. Corneal nerve regeneration. Correlation between morphology and restoration of sensitivity. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1989, 30: 1980-1990.

[10] Issa A, Al HU. Femtosecond laser flap parameters and visual outcomes in laser in situ keratomileusis. J Cataract Refract Surg, 2011, 37: 665-674.

[11] Zhang Y, Chen YG, Xia YJ. Comparison of corneal flap morphology using AS-OCT in LASIK with the WaveLight FS200 femtosecond laser versus a mechanical microkeratome. J Refract Surg, 2013, 29: 320-324.

(收稿日期: 2013-03-19)

(本文编辑: 毛文明, 季魏红)

### 中华眼视光学与视觉科学杂志第一届编辑委员会成员名单

顾问: 杨雄里 陈霖 谢立信 黎晓新 赵家良 赵堪兴 葛坚 姚克

总编辑: 瞿佳

副总编辑 (以姓氏汉语拼音为序):

范先群 刘祖国 吕帆 孙兴怀 王宁利 许迅 杨培增 阴正勤

编委委员 (以姓氏汉语拼音为序):

白继 毕宏生 陈晓明 陈有信 陈跃国 程凌云 崔浩 戴虹 董方田 董晓光 樊映川 范先群  
 高前应 顾扬顺 管怀进 郭海科 郝燕生 何伟 何明光 何守志 黄丽娜 黄翊彬 黄振平 惠延年  
 贾亚丁 亢晓丽 雷博 李莹 李建军 李筱荣 李毓敏 廖荣丰 刘晓玲 刘奕志 刘祖国 卢奕  
 吕帆 马景学 马志中 瞿佳 瞿小妹 沈晔 沈丽君 施明光 史伟云 宋鄂 孙乃学 孙兴怀  
 孙旭光 汤欣 唐罗生 唐仕波 汪辉 王薇 王雁 王丽娅 王宁利 王勤美 王雨生 韦企平  
 魏锐利 魏世辉 魏文斌 夏晓波 肖利华 谢培英 邢怡桥 徐亮 徐格致 徐国兴 许迅 颜华  
 晏晓明 杨培增 杨亚波 杨智宽 叶剑 叶娟 阴正勤 余敏斌 原慧萍 袁援生 袁志兰 曾骏文  
 张风 张丰菊 张劲松 张军军 张卯年 张铭志 张清炯 张作明 赵东卿 赵明威 赵培泉 赵云娥  
 周翔天 周行涛 朱豫 朱思泉

香港地区及海外编委 (以姓氏英文字母为序):

Jack Holladay(美国) John Marshall(英国) Frank Schaeffel(德国) Frank Thorn(美国) Mark Tso(美国)  
 George O. Waring(美国) George Woo(香港) Maurice Yap(香港) Terri L. Young(美国) 何世坤(美国)  
 胡诞宁(美国) 蒋百川(美国) 王光霁(美国)

荣誉编委 (以姓氏汉语拼音为序):

陈祖基 褚仁远 方春庭 郭静秋 郭希让 何秀仁 胡聪 蒋幼芹 李镜海 李美玉 李子良 宋慧琴  
 孙葆忱 王竞 王思慧 王文吉 吴中耀 徐艳春 张士元 赵红梅

特邀编委 (以姓氏汉语拼音为序):

梁远波 邵立功