

圆锥角膜与 LASIK 术后角膜生物力学变化

吴东芳 邓应平 张小兰 邱乐梅 王顺清 孙成淑

【摘要】 目的 了解 LASIK 术后角膜生物力学变化的规律。方法 前瞻性病例对照研究。采用分层随机法选择圆锥角膜 50 眼和年龄相匹配的预行 LASIK 手术的 50 眼;测量 LASIK 术前、术后 1 周、术后 6 个月角膜滞后量(CH)、角膜阻力因子(CRF)值,并与圆锥角膜患者相应的角膜参数进行比较。对 LASIK 术前、术后 1 周、术后 6 个月及圆锥角膜的生物力学数据行正态性检验及方差齐性检验,各时间点差异行重复测量的方差分析,2 组之间的差异行 u 检验。**结果** LASIK 术前 CH $[(10.25\pm 2.44)\text{mmHg}]$ 及 CRF $[(10.97\pm 2.33)\text{mmHg}]$ 明显高于术后 1 周 $[(7.84\pm 1.25)\text{mmHg}、(7.47\pm 1.13)\text{mmHg}]$ 及术后 6 个月 $[(8.33\pm 1.16)\text{mmHg}、(8.18\pm 1.33)\text{mmHg}]$,差异具有统计学意义;术后 6 个月角膜生物力学值较术后 1 周时有回升;圆锥角膜患者的 CH $[(7.19\pm 1.35)\text{mmHg}]$ 、CRF $[(7.15\pm 1.46)\text{mmHg}]$ 与 LASIK 患者术后 1 周角膜 CH、CRF 值差异无统计学意义,与术后 6 个月差异有统计学意义($t=-3.60、-3.05, P<0.01$)。**结论** 角膜屈光手术后角膜 CH、CRF 值呈先下降后上升的趋势,提示早期角膜保护的重要性。

【关键词】 生物力学; 角膜磨镶术,激光原位; 圆锥角膜

Biomechanical changes in keratoconus and post-LASIK Wu Dongfang, Deng Yingping, Zhang Xiaolan, Qiu Lemei, Wang Shunqing, Sun Chengshu. Department of Ophthalmology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China
Corresponding author: Deng Yingping, Email: wudf0702@163.com

【Abstract】 Objective To analyze corneal biomechanical changes post laser in situ keratomileusis (LASIK). **Methods** This was a prospective case-control study. The study included a stratified sample of 50 LASIK eyes and 50 keratoconus eyes. Corneal hysteresis (CH) and the corneal resistance factor (CRF) were measured before surgery and 1 week and 6 months after surgery. The results were compared to the keratoconus group. A normal distribution test and homogeneity test of variance were used to analyze the data. Repeated measures ANOVA was used to compare the groups. **Results** The average CH and CRF before LASIK were 10.25 ± 2.44 and 10.97 ± 2.33 mmHg. These values were much higher than values 1 week after the surgery (7.84 ± 1.25 and 7.47 ± 1.13 mmHg) and 6 months after surgery (8.33 ± 1.16 and 8.18 ± 1.33 mmHg). Corneal biomechanics at 6 months after the surgery were higher than those 1 week after surgery. There were no differences between the keratoconus and LASIK groups 1 week after surgery (7.19 ± 1.35 and 7.15 ± 1.46 mmHg), but there were significant differences 6 months after surgery ($t=-3.60, -3.05, P<0.01$). **Conclusion** After LASIK, the CH and CRF initially declined and then increased, indicating the importance of early protection of the cornea.

【Key words】 Biomechanics; Keratomileusis, laser in situ; Keratoconus

LASIK 是治疗近视的一种安全有效的手术方法,因而被广泛应用于临床。但目前对 LASIK 的临床报道显示,该方法较 PRK、SBK 术后更易继发圆锥角膜^[1-2]。其原因目前看法不一,多数认为是生物力学变化的结果^[3]。角膜作为黏弹性材料,具有黏性和弹性 2 种生物力学特性。角膜滞后量(corneal

hysteresis, CH)表示材料抵抗切应变的能力。CH 值和角膜组织的弹性模量呈正相关,正常角膜厚度越大其黏弹性越高,滞后性也越大;角膜越僵硬其弹性越差则滞后性也越小^[4]。CH 与角膜的组织构成相关^[5]。角膜阻力因子(corneal resistance factor, CRF)反映角膜整体硬度,表示角膜受气流压迫产生形变时的阻力累积效应:黏性阻力和弹性阻力。角膜的生物力学特性除与解剖结构有关外,还与胶原纤维直径、年龄及水合状态相关^[6]。本研究通过对比圆锥角

膜与 LASIK 术后生物力学参数,了解 LASIK 术后角膜生物力学的变化规律。

1 对象与方法

1.1 对象

LASIK 组来自 2011 年 12 月至 2012 年 6 月间在四川大学华西医院眼科拟做 LASIK 的人群。入选标准:年龄 ≥ 18 周岁;无影响眼的全身疾病,除外圆锥角膜、疑似圆锥角膜、青光眼及活动性眼部病变;均为中度近视($-3.00\sim-6.00$ D)。纳入患者 25 例(50 眼),其中男 16 例,女 9 例;年龄 18~30 岁,平均(21.6 ± 3.1)岁。圆锥角膜组来自于本院 RGPCl 验配室拟配戴 RGPCl 的早中期圆锥角膜患者。圆锥角膜患者纳入标准:年龄 ≥ 18 周岁;近视或散光进行性增长,验光配镜发现矫正视力差;根据角膜地形图特征性表现临床确诊为圆锥角膜。纳入患者 37 例(50 眼),其中男 29 例(36 眼),女 8 例(14 眼)。年龄 18~35 岁,平均(23.8 ± 5.9)岁。2 组患者年龄、性别构成差异无统计学意义。

1.2 LASIK 手术方法

手术均由同一医师完成。采用法国 Moria 旋转刀和美国科以人公司的准分子激光机常规操作。根据角膜厚度、术前屈光度等综合考虑,选择角膜瓣厚度为 130~160 μm ,切削区直径为 5.5~6.0 mm,角膜床残留厚度 280 μm 。术后滴小牛血去蛋白提取物眼用凝胶、氯替泼诺混悬滴眼液、酒石酸溴莫尼定及聚乙二醇滴眼液,前三者使用 1 个月,聚乙二醇滴眼液使用 3 个月,术后随访 6 个月。

1.3 眼反应分析仪检查

于术前,术后 1 周、6 个月对 LASIK 患者行眼反应分析仪(ocular response analyzer,ORA)测量,让患者将额头轻靠在仪器额头凹槽上,固定头部,睁大双眼,测试眼注视仪器内绿色信号灯,按下“测量”按钮,仪器探头自动跟踪测试眼进行测量。用同样的方法测量被检眼 4 次,取其平均值。ORA 的检查由同一医师完成。圆锥角膜患者测量方法相同。

1.4 统计学方法

前瞻性病例对照研究。数据分析采用 SPSS 16.0 软件。对 LASIK 术前,术后 1 周、术后 6 个月及圆锥角膜的生物力学数据作分位数图(Q-Q plot),分析数据是否符合正态分布,用 Levene 法行方差齐性检验。屈光手术前、术后 1 周、术后 6 个月角膜 CH、CRF 值是否有差异行重复测量的方差分析,圆锥角膜患者与行 LASIK 手术患者 CH、CRF 值比较采用 u 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

患者 LASIK 术后均见角膜上皮光泽好,角膜瓣复位良好,层间清晰。裂隙灯下仅见角膜瓣缘轻度切痕。对 LASIK 术前、术后 1 周、术后 6 个月及圆锥角膜的生物力学数据作 Q-Q plot,数据点均分布在从左下到右上的直线附近,因此数据呈近似正态分布,经 Levene 法检验各组数据方差齐。术后 1 周时,4 例患者 CH、CRF 值与平均值差异较大,剔除此数据;术后 6 个月时,2 例患者 CH、CRF 值与平均值差异较大,剔除此数据。

2.1 LASIK 手术前后 CH、CRF 变化

术后 CH、CRF 值比术前明显减小,差异有统计学意义(CH: $F=36.76, P<0.05$;CRF: $F=56.43, P<0.05$)。术后 6 个月较术后 1 周 CH、CRF 值有轻度增加,但与术前相比,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1、图 1、图 2。

表 1 LASIK 手术前后角膜生物力学的改变(mmHg, $\bar{x}\pm s$, 38 眼)

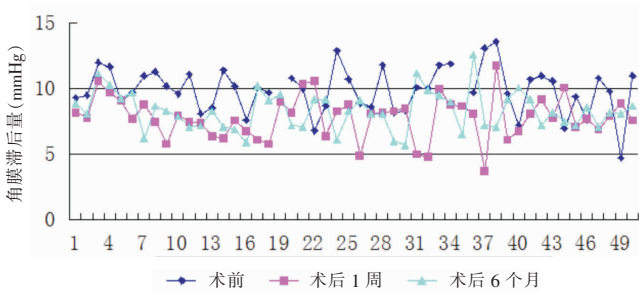
时间	角膜滞后量	角膜阻力因子
术前	10.25 \pm 2.44	10.97 \pm 2.33
术后 1 周	7.84 \pm 1.63	7.47 \pm 1.89
术后 6 个月	8.33 \pm 1.48	8.18 \pm 1.59
F 值	36.76	56.43
P 值	<0.01	<0.01

2.2 圆锥角膜与 LASIK 手术后 CH、CRF 的比较

圆锥角膜患者 CH、CRF 值分别为(7.19 ± 1.35)mmHg 和(7.15 ± 1.46)mmHg,明显低于正常人。对比圆锥角膜患者与 LASIK 手术后 1 周和 6 个月患者生物力学值发现,术后 1 周 CH、CRF 与圆锥角膜患者 CH、CRF 差异无统计学意义,术后 6 个月时患者 CH、CRF 值明显高于圆锥角膜患者 CH、CRF 值,差异有统计学意义(CH: $t=-3.60, P<0.01$;CRF: $t=-3.05, P<0.01$)。

3 讨论

继发性圆锥角膜是 LASIK 术后最严重的并发症之一,严重影响患者的视力。关于 LASIK 术后继发性圆锥角膜形成的原因,一般认为与术后角膜生物力学参数下降有关,当角膜瓣下基质床变薄至一定程度,抗张力减弱,不足以抵御正常眼内压力的作用而产生角膜膨隆扩张,严重时形成圆锥角膜。本研究用角膜生物力学测量仪测量术后角膜的生物力学特性,以实验数据分析术后角膜生物力学变化与圆锥角膜发生的相关性。角膜生物力学测量方法有离



(横坐标:例数,纵坐标:CH值)

图1 LASIK手术前后角膜滞后量的改变

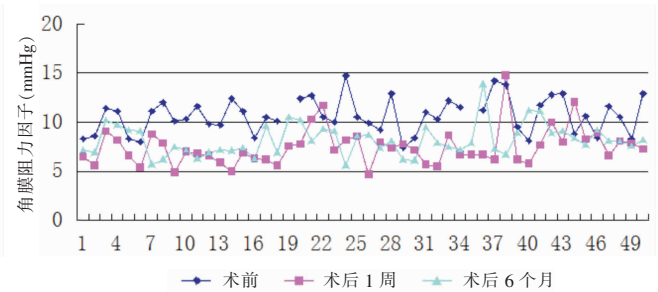


图2 LASIK手术前后角膜阻力因子的改变

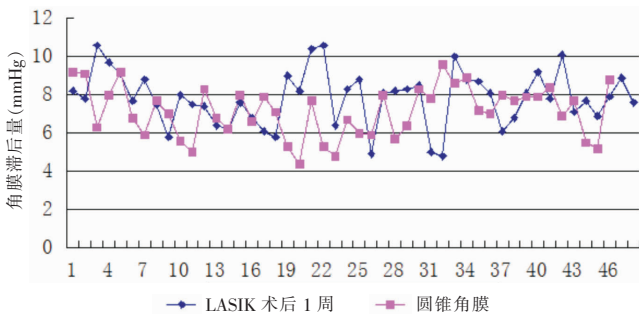


图3 LASIK术后1周患者与圆锥角膜患者角膜滞后量比较

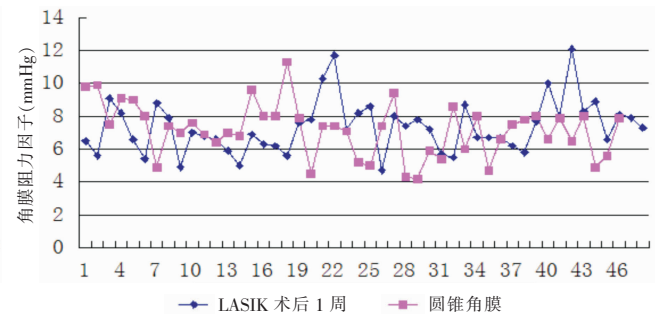


图4 LASIK术后1周患者与圆锥角膜患者角膜阻力因子比较

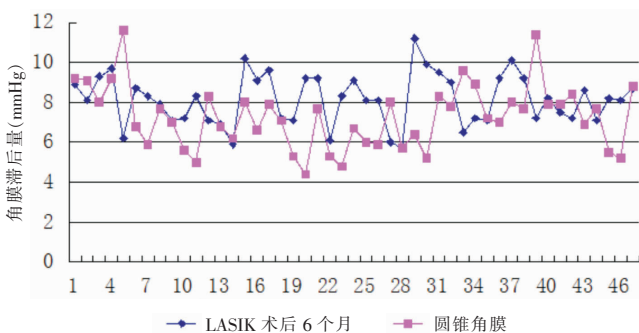


图5 LASIK术后6个月患者与圆锥角膜患者角膜滞后量比较

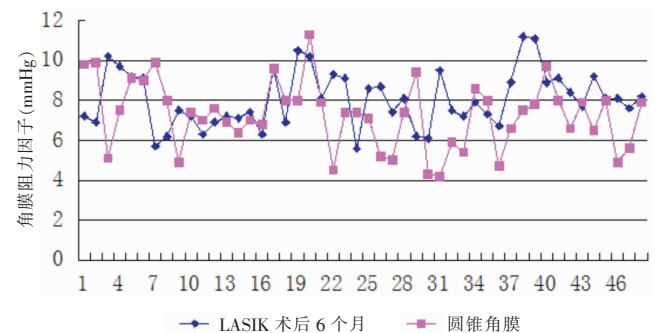


图6 LASIK术后6个月患者与圆锥角膜患者角膜阻力因子比较

体角膜轴向拉伸试验、角膜膨胀法、离体全眼球角膜生物力学测量、ORA测量,ORA能测量活体角膜生物力学特性,并可校正角膜特性对眼压测量结果的影响。其精确度较高,可重复性好,非接触性,最常用于临床^[7]。

ORA使用一股快速的气流在角膜上产生压力,并利用一个先进的电子光学系统来监视角膜的变形。这种精确的气流会使角膜向内移位,并在此过程中变得扁平,经历第1次压平。第一次压平数秒后,气流关闭,作用于眼球的压力下降,角膜会回到它原来的位置。在回到原位置的过程中,角膜会再一次处在扁平的状态,此为第2次压平。内外2次压平过程中产生2个独立的眼压值 P_1 、 P_2 。根据这2个值的差异,可以计算角膜的生物力学特性参数。 $CH: CH=P_1-P_2$ 。CH与CCT有弱相关,与角膜直径、散光

量、视力等无关; $CRF: CRF=P_1-kP_2, k=0.7$,该参数与CCT,CH相关^[8]。

本研究证实,对比LASIK术后1周、6个月角膜CH、CRF值与圆锥角膜CH、CRF值发现:术后角膜CH、CRF值呈先下降后上升的趋势,在术后1周时较低,术后6个月时已有所恢复。LASIK术后1周的生物力学值与圆锥角膜值差异无统计学意义,如果伴发眼压升高,则易诱发角膜扩张;随着术后角膜自身修复,至术后6个月,角膜生物力学值明显高于圆锥角膜生物力学值,说明术后6个月角膜生物力学稳定性恢复。分析产生此结果的原因可能有以下几点:①术后角膜尤其是角膜瓣下基质床变薄,使角膜抵抗切应变的能力下降,黏弹性与硬度降低,造成CH和CRF值下降;有研究发现在epi-LASIK与SBK组,术后CH、CRF变化量与切削深度无相关性,但在

LASIK 组,术后 CH、CRF 变化量与切削深度呈明显正相关,说明对于切削层面较表浅的 epi-LASIK 与 SBK,切削量对其生物力学特性的影响不及切削层面较深的 LASIK 明显,即 LASIK 手术切削量越多,手术对角膜生物力学特性影响越大,其术后生物力学特性越弱^[9]。手术切削越接近 Dua's layer,可能对角膜的生物力学影响越大^[10]。②正常角膜胶原纤维主要分布在水平和垂直 2 个方向,约 2/3 的胶原纤维围绕排列在这 2 个范围的 45 度之内,只有 1/3 在其间斜向分布,这种结构更能承受机械张力。手术对基质层的切削扰乱胶原纤维的排布规律,使其重新生长排布,影响角膜机械稳定性。③术后 1 周角膜水肿,可能造成 CH、CRF 值较低;术后 6 个月水肿消退,生物力学值较前增高。

目前的临床报道显示,LASIK 较 PRK、SBK 术后更易继发角膜扩张,其原因看法不一,多数认为是角膜生物力学变化的结果^[3]。张光明等^[11]发现角膜后表面前突是 LASIK 术后角膜变薄的必然反应,其程度与术前眼压呈正相关,与术后角膜瓣下残余基质厚度呈负相关。熊世红等^[12]用 Pentacam 眼前节分析系统研究发现,角膜中央直径 4 mm 范围内,LASIK 术后各部位角膜后表面高度变化量(前凸和后移)均较微小,同时随着预矫屈光度的增加角膜顶点后表面前移量逐渐增加,表明屈光度越高,发生术后角膜扩张的可能性越大。多名研究者^[13-15]发现,LASIK 术后继发圆锥角膜多发生于术后 8~36 个月,平均(22.3±10.6)个月,鲜有报道屈光手术后继发圆锥角膜发生于术后 1 周左右,而本研究结果显示术后 1 周时角膜生物力学值较低且术后 6 个月已有恢复,推测术后角膜扩张的发生可能不单纯是角膜生物力学作用减弱造成,有必要长期随访术后患者以进一步发现具体原因。

在本研究中,圆锥角膜患者 CH、CRF 值明显低于正常人,对屈光手术患者术前进行角膜生物力学测量有助于检测不表现为圆锥角膜但角膜生物力学值降低的患者,慎行屈光手术。

综上所述,LASIK 术后角膜生物力学值呈先下降后上升的趋势,在术后 1 周时较低,术后 6 个月时已有所恢复,提示早期角膜保护的重要性,比如降低眼压,减少眼压对术后薄角膜的影响,有利于预防角

膜扩张。本研究的样本量有限,对于 CH 和 CRF 预测术后角膜扩张的发生,还需要大样本、长时间的研究。

参考文献:

- [1] Javadi MA, Mohammadpour M, Rabei HM. Keratectasia after LASIK but not after PRK in one patient[J]. J Refract Surg, 2006,22:817-820.
- [2] 宋小康,陈明亮,丁新玲. 前弹力层下准分子激光原位角膜磨镶术临床疗效分析[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2011,25:1235-1237.
- [3] Piccoli PM, Comes AA, Piccoli FV. Corneal ectasia detected 32 months after LASIK for correction of myopia and asymmetric astigmatism[J]. J Cataract Refract Surg,2003,29:1222-1223.
- [4] Elsheikh A, Wang D, Rama P, et al. Experimental assessment of human corneal hysteresis[J]. Curr Eye Res,2008,33:205-213.
- [5] Laiquzzaman M, Bhojwani R, Cunliffe I, et al. Diurnal variation of ocular hysteresis in normal subjects: relevance in clinical context[J]. Clin Experiment Ophthalmol,2006,34:114-118.
- [6] Hjortdal JO, Jensen PK. In vitro measurement of corneal strain, thickness, and curvature using digital image processing[J]. Acta Ophthalmol Scand,1995,73:5-11.
- [7] Medeiros FA, Weinreb RN. Evaluation of the influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurements using the ocular response analyzer[J]. J Glaucoma,2006,15:364-370.
- [8] Kotecha A, Elsheikh A, Roberts CR, et al. Corneal thickness and age-related biomechanical properties of the cornea measured with the ocular response analyzer[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2006,47:5337-5347.
- [9] 张琳. 正常人及角膜屈光手术后角膜生物力学特性研究[D]. 天津:天津医科大学研究生院,2010:1-39.
- [10] Dua HS, Faraj LA, Said DG, et al. Human Corneal Anatomy Redefined: A Novel Pre-Descemet's Layer (Dua's Layer)[J]. Ophthalmology,2013,120:1778-1785.
- [11] 张光明,张明唱,胡燕华,等. 准分子激光原位角膜磨镶术后角膜后表面前突的影响因素[J].中华眼视光学与视觉科学杂志, 2012,114:745-749.
- [12] 熊世红,王薇,陆平,等. LASIK 术后角膜后表面高度变化及影响因素[J]. 中华眼视光学与视觉科学杂志,2013,15:112-116.
- [13] 陈跃国,夏英杰,朱秀安. LASIK 术后继发性圆锥角膜[J]. 中国实用眼科杂志,2002,20:64-65.
- [14] Rao SN, Epstein RJ. Early onset ectasia following laser in situ keratomileusis: case report and literature review[J]. J Refract Surg,2002,18:177-184.
- [15] 谢立信,胡隆基,姚瞻,等. 准分子激光原位角膜磨削术后继发圆锥角膜病因分析[J]. 眼科研究,1999,12:466-468.

(收稿日期:2013-12-18)

(本文编辑:毛文明,季魏红)