

# FS-LASIK 联合胶原交联术后的早期临床观察

李福生<sup>1</sup>, 陶冶<sup>1</sup>, 尹鸿芝<sup>1</sup>, 周跃华<sup>2</sup>

作者单位:<sup>1</sup>(100062)中国北京市,北京茗视光眼科诊所;  
<sup>2</sup>(100730)中国北京市,首都医科大学附属北京同仁医院眼科中心

作者简介:李福生,男,毕业于首都医科大学,硕士,副主任医师,业务院长,研究方向:角膜屈光手术、角膜病、白内障。

通讯作者:李福生. eyedoctor1973@sina.com

收稿日期:2017-12-30 修回日期:2018-05-09

## Efficacy at early stage after FS-LASIK with accelerated corneal collagen cross-linking

Fu-Sheng Li<sup>1</sup>, Ye Tao<sup>1</sup>, Hong-Zhi Yin<sup>1</sup>, Yue-Hua Zhou<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ming Vision & Ophthalmology, Beijing 100062, China; <sup>2</sup>Tongren Eye Center, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China

Correspondence to: Fu-Sheng Li. Ming Vision & Ophthalmology, Beijing 100062, China. eyedoctor1973@sina.com

Received:2017-12-30 Accepted:2018-05-09

### Abstract

• AIM: To evaluate the safety and efficacy at early stage after femtosecond laser-assisted excimer laser *in situ* keratomileusis (FS-LASIK) combined with collagen cross-linking.

• METHODS: Totally 30 myopia patients (60 eyes) received FS-LASIK combined with collagen cross-linking from July 2016 to August 2017 in our hospital were tested the uncorrected visual acuity (UCVA), Ks, Kf, surface regular index (SRI), surface asymmetry index (SAI) by corneal topography (TMS) preoperatively, 1, 3mo after operation. The corneal compensated intraocular pressure (IOPcc), Goldmann correlated IOP value (IOPg), corneal resistance factor (CRF), corneal hysteresis (CH) tested by ocular response analyzer (ORA) were also observed. Ziemer Galilei Dual Scheimpflug Analyzer detected the anterior diopter and the corneal thickness. Endothelial cell density were examined.

• RESULTS: The postoperative UCVA remained beyond 0.8 including 26 eyes (43%) of 1d, 55 eyes (92%) of 1mo, 50 eyes (83%) of 3mo. IOPcc, IOPg, CRF, CH at postoperative 1mo significantly decreased comparing with preoperative ( $P < 0.01$ ). IOPcc, IOPg, CRF, CH at postoperative 3mo did not change significantly comparing with 1mo ( $P > 0.05$ ). The corneal topographic map parameters of Ks and Kf significantly decreased at postoperative 1mo ( $P < 0.01$ ), while SRI and SAI

increased significantly ( $P < 0.01$ ) on comparison of 1mo and preoperative. Ks of postoperative 3mo was significantly higher than that of 1mo ( $P < 0.05$ ), while Kf did not change significantly ( $P > 0.05$ ). There was a significant decrease in SRI and SAI between 3mo and 1mo after operation ( $P < 0.05$ ). In Galileo analysis on comparison of 3mo and 1mo, Sim Ks, Sim Kf had 0.94D, 0.95D growth and the front and back surface value of Kf increased more at 3mo postoperative ( $P < 0.01$ ), while Ks was no significant difference ( $P > 0.05$ ). There was no statistically significant difference in corneal thickness between the central point and the thinnest point ( $P > 0.05$ ). There was no significant endothelial cell loss throughout follow up ( $3059.95 \pm 247.87/\text{mm}^2$  vs  $3052.87 \pm 267.71/\text{mm}^2$ ;  $t = 0.279$ ,  $P > 0.05$ ).

• CONCLUSION: Refractive corneal surgery combined with collagen cross linking for high degree, thin cornea, uneven thickness of the cornea, topographic anomalies except for the patients with keratoconus, play a role in stabilizing corneal shape and increasing corneal biomechanics early.

• KEYWORDS: femtosecond laser; refractive corneal surgery; corneal collagen cross-linking; corneal biomechanics

Citation: Li FS, Tao Y, Yin HZ, et al. Efficacy at early stage after FS-LASIK with accelerated corneal collagen cross-linking. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2018;18(6):1149-1152

### 摘要

目的:探讨飞秒激光辅助准分子激光原位角膜磨镶术(femtosecond laser-assisted excimer laser *in situ* keratomileusis, FS-LASIK)联合胶原交联术后的早期安全性和有效性。

方法:选取2016-07/2017-08我院接受飞秒辅助LASIK联合胶原交联术近视患者30例60眼,分别于术前、术后1、3mo检查裸眼视力。应用角膜地形图(TMS)测量陡峭K值(Ks)、平坦K值(Kf)、角膜规则指数(SRI)、角膜非对称指数(SAI)。眼反应分析仪(ocular response analyzer, ORA)检测角膜补偿眼压(corneal compensated intraocular pressure, IOPcc)、模拟Goldmann眼压(Goldmann correlated IOP value, IOPg)、角膜阻力因子(corneal resistance factor, CRF)、角膜滞后量(corneal hysteresis, CH)。伽利略眼前节分析值包括前后表面屈光度和角膜厚度分布。角膜内皮细胞计数仪器进行内皮计数检查,比较手术前后各指标的差异。

结果:术后1d 26眼(43%)、1mo 55眼(92%)、3mo 50眼(83%)裸眼视力保持0.8以上。术后1mo与术前比较,

IOPcc、IOPg、CRF、CH较术前显著降低,差异均有统计学意义( $P<0.01$ )。术后3mo与1mo比较,IOPcc、IOPg、CRF、CH值无统计学差异( $P>0.05$ )。角膜地形图参数:术后1mo与术前比较,Ks、Kf显著下降( $P<0.01$ ),SRI、SAI显著上升( $P<0.01$ );术后3mo与1mo比较,Ks有显著升高( $P<0.05$ ),Kf变化无统计学差异( $P>0.05$ ),SRI、SAI有显著下降( $P<0.05$ )。伽利略眼前节分析中:模拟角膜曲率计陡峭K值(Sim Ks)、模拟角膜曲率计平坦K值(Sim Kf)在3mo较1mo有0.94D和0.95D的增长。另外,前后表面Kf值3mo较1mo明显增加,差异有统计学意义( $P<0.01$ );而Ks值差异无统计学意义( $P>0.05$ )。同时,中心点、厚度最薄点,术后3mo与1mo角膜厚度差异无统计学意义( $P>0.05$ )。角膜内皮计数检查:术前( $3059.95\pm 247.87/\text{mm}^2$ )与术后1mo( $3052.87\pm 267.71/\text{mm}^2$ )比较,差异无统计学意义( $t=0.279, P>0.05$ )。

**结论:**屈光角膜手术联合胶原交联术对于度数高和角膜薄、角膜厚度分布不均、地形图异常(除外圆锥角膜)的患者治疗安全有效。

**关键词:**飞秒激光;角膜屈光手术;角膜交联术;角膜生物力学

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2018.6.41

**引用:**李福生,陶冶,尹鸿芝,等. FS-LASIK联合胶原交联术后的早期临床观察. 国际眼科杂志 2018;18(6):1149-1152

## 0 引言

既往研究证实,飞秒激光辅助准分子激光原位角膜磨镶术(femtosecond laser-assisted excimer laser *in situ* keratomileusis, FS-LASIK)术后角膜生物力学仍有降低<sup>[1]</sup>。以往度数高、角膜薄、角膜厚度分布不均、地形图异常(除外圆锥角膜)的患者难以实现通过角膜激光手术达到摘镜的目的。近年来,LASIK联合预防性胶原交联术(collagen cross-linking, CXL)对角膜扩张或屈光回退风险人群的安全性、有效性得到证实<sup>[2-3]</sup>。这无疑对这类人群多了一种选择。而国内相关研究目前尚少。本研究的目的是通过飞秒辅助LASIK术(FS-LASIK)联合CXL后角膜形态、角膜生物力学和眼压改变的观察,了解该手术方式早期愈合特点,为临床提供参考。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 选取2016-07/2017-08我院眼科行FS-LASIK联合CXL的近视患者30例60眼,其中男11例22眼,女19例38眼,年龄17~38(平均24.20±5.32)岁,球镜为-1.25~-12.50D,散光度数0.00~-5.00D,术前矫正视力 $\geq 1.0$ 。术前常规A超角膜厚度457~589( $496.88\pm 24.25$ ) $\mu\text{m}$ 。入选患者分别具备度数高、角膜薄、角膜厚度分布不均、地形图异常(除外圆锥角膜)的特点。排除亚临床圆锥角膜患者。所有患者均签署术前知情同意书。

## 1.2 方法

**1.2.1 手术方法** 患者均采用WaveLight FS200飞秒激光制作角膜瓣,频率200kHz,设定角膜瓣直径8.5mm,切削厚度95 $\mu\text{m}$ ,蒂位于上方;制瓣后均行标准LASIK术,采

表1 术后裸眼视力恢复情况 眼(%)

视力	术后1d	术后1mo	术后3mo
>0.8	26(43)	55(92)	50(83)
0.5~0.8	28(47)	5(8)	7(12)
<0.5	6(10)	0	3(5)

用VISX S4IR准分子激光机完成角膜瓣下切削。0.22%核黄素,滴药90s。照射前用BSS冲洗眼睛。用KXL系统进行UV治疗。建议临床方案是30mW/cm<sup>2</sup>下连续照射90s获得7.2J的总能量。手术均由同一名医生完成。

**1.2.2 检查仪器和方法** 应用眼反应分析仪(ocular response analyzer, ORA),测量值包含角膜补偿眼压(corneal compensated intraocular pressure, IOPcc)、模拟Goldmann眼压(Goldmann correlated IOP value, IOPg)、角膜阻力因子(corneal resistance factor, CRF)、角膜滞后量(corneal hysteresis, CH)。角膜地形图(TMS)测量值包含陡峭K值(Ks)、平坦K值(Kf)、角膜规则指数(SRI)、角膜非对称指数(SAI)。伽利略眼前节分析检查设备,测量值包含模拟角膜曲率计K值(SimK Values)、前表面瞬间曲率(anterior instantaneous curvature)、后表面轴向曲率(posterior axial curvature)、角膜厚度测量(corneal pachymetry)。测量时间分别为术前和术后1、3mo。其中,角膜内皮细胞计数包括术前、术后1mo测量值。检查均由同一名熟练技师操作。

统计学分析:使用PASW Statistics18.0(SPSS)软件包进行统计学分析,所得数据术前和术后1、3mo不同时间的比较采用单因素方差分析。手术前后内皮细胞计数的比较采用配对样本t检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 患者术后裸眼视力恢复情况** 所有患者视力均提高,术后第1d时26眼(43%)裸眼视力为0.8以上。术后1mo时55眼(92%)的视力在0.8以上。术后3mo时50眼(83%)视力保持在0.8以上(表1)。其中,3mo内7眼(12%)恢复最佳裸眼视力(1.0),又下降2行;5眼通过激素治疗,视力提高;2眼无变化。未发现其他并发症。

**2.2 患者手术前后眼压和角膜生物力学指标变化** 术后1mo与术前比较,IOPcc、IOPg、CRF、CH较术前显著降低,差异均有统计学意义( $P<0.01$ )。术后3mo与术后1mo比较,IOPcc、IOPg、CRF、CH差异无统计学意义( $P>0.05$ ,表2)。

**2.3 患者手术前后角膜地形图参数** 术后1mo与术前比较,Ks、Kf显著下降( $P<0.01$ ),SRI、SAI显著上升( $P<0.01$ )。术后3mo与术后1mo比较,Ks有显著升高( $P<0.05$ ),Kf变化无统计学差异( $P>0.05$ )。SRI、SAI有显著下降( $P<0.05$ ),见表3。

**2.4 患者手术前后伽利略眼前节分析参数变化** 伽利略分析中Sim Kf、Sim Ks在3mo较1mo有0.94D和0.95D的增长。前、后表面Kf值3mo较1mo明显增加,差值为0.59和0.12,有统计学差异( $P<0.01$ ),而Ks值无统计

表2 患者手术前后眼压和角膜生物力学指标变化

( $\bar{x} \pm s$ , mmHg)

指标	术前	术后 1mo	术后 3mo	F	P
IOPcc	15.38±2.86	13.97±2.74	13.77±2.40	6.503	<0.01
IOPg	13.38±2.71	8.91±2.64	9.68±5.21	24.759	<0.01
CRF	8.81±1.41	5.55±1.13	5.90±1.07	130.809	<0.01
CH	9.27±1.41	7.02±1.11	7.37±0.86	66.776	<0.01

表3 患者手术前后角膜地形图参数变化

 $\bar{x} \pm s$ 

指标	术前	术后 1mo	术后 3mo	F	P
Ks(D)	44.56±1.20	37.85±2.02	38.62±2.01	255.012	<0.01
Kf(D)	43.73±4.08	37.23±1.88	37.98±1.85	96.599	<0.01
SRI	0.24±0.20	0.41±0.23	0.30±0.21	9.239	<0.01
SAI	0.35±0.14	0.75±0.40	0.61±0.32	27.659	<0.01

表4 患者手术前后伽利略眼前节分析参数变化

 $\bar{x} \pm s$ 

时间	模拟角膜曲率计 K 值(D)		前表面瞬间曲率(D)		后表面轴向曲率(D)		角膜厚度测量( $\mu\text{m}$ )	
	Sim Kf	Sim Ks	Kf	Ks	Kf	Ks	中心点	最薄点
术前	43.08±1.17	44.67±1.23	42.81±1.20	44.36±1.20	-6.10±0.17	-6.50±0.19	519.55±21.90	509.38±21.50
术后 1mo	36.28±2.20	37.29±2.16	38.74±1.55	40.56±4.11	-6.44±0.31	-6.87±0.38	411.58±31.93	379.08±36.18
术后 3mo	37.22±2.37	38.23±2.32	39.33±1.63	40.54±1.58	-6.32±0.30	-6.81±0.33	413.43±26.62	382.75±28.54
F	206.446	251.887	133.521	41.758	24.241	24.202	311.435	383.230
P	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

学差异( $P>0.05$ )。中心点、厚度最薄点,术后 3mo 与术后 1mo 角膜厚度差异无统计学意义( $P>0.05$ ,表 4)。

**2.5 患者手术前后角膜内皮计数变化** 术前角膜内皮细胞计数为  $3059.95 \pm 247.87/\text{mm}^2$ , 术后 1mo 为  $3052.87 \pm 267.71/\text{mm}^2$ , 两者比较, 差异无统计学意义( $t=0.279, P>0.05$ )。

### 3 讨论

近年来,随着飞秒激光在眼科屈光矫治领域的广泛应用,手术方式发展到无刀的全激光 FS-LASIK,甚至小切口 SMILE。屈光手术原理仍旧需要切削角膜厚度来改变角膜曲率,进而改变角膜屈光度,最终实现矫正屈光不正的目的。而切削一定的角膜组织势必对角膜生物力学产生影响<sup>[4]</sup>。

动物实验证实,经过交联治疗后,角膜胶原纤维直径增粗,角膜生物力学稳定性增强<sup>[5]</sup>。角膜 CXL 在早期圆锥角膜治疗中取得显著的临床进展,可延缓和控制疾病进展<sup>[6]</sup>,甚至能够逆转角膜扩张的过程<sup>[7-8]</sup>。根据胶原交联可以增加角膜生物力学的临床研究,将胶原加固作用应用于角膜屈光手术中。该方法使用核黄素作为光敏剂暴露于紫外光 370nm 中,产生角膜交联反应,主要机制是降低角膜的陡峭水平和屈光不正的程度。角膜 CXL 除了在圆锥角膜治疗、角膜溃疡、屈光术后角膜扩张治疗上取得一定效果外<sup>[9]</sup>,且在屈光角膜手术联合应用中取得同样的临床成果。既往 6mo 临床观察证实,其可以避免屈光回退、角膜扩张和角膜膨隆<sup>[10]</sup>。然而,术后早期 3mo 各项指标改变更为复杂,例如早期术后交联反应、屈光回退等现象仍旧发生。本研究通过术后 3mo 各项指标观察,为临床提供参考。

首先,FS-LASIK 联合交联术后视力恢复有其自身特

点。单纯 FS-LASIK 术后表现为流泪睁不开眼睛,一般持续 4h 左右,这种不适症状随时间推移逐渐减轻。尽管 FS-LASIK 联合交联术后常规使用角膜绷带镜可减轻患者疼痛,但是术后眼部刺激症状较单纯 FS-LASIK 加重且持续时间更长,部分患者甚至需口服止痛药物来缓解不适。术后 1d 裸眼视力恢复稍慢,多数近 1mo 达到术前矫正视力。本研究,术后第 1d 仅有 43% 患者裸眼视力为 0.8 以上,考虑早期与角膜水肿和交联术后反应有关,个别患者术后 1d 仍存在严重眼部刺激症状。术后 1d,角膜上皮完全修复,绷带镜可去除。戴绷带镜时间不宜过长,避免感染风险。另外,本研究中发现视力回退患者一般出现在术后 1~2mo,分析原因可能为角膜组织愈合过强,角膜屈光力增加,未发现角膜扩张或膨隆。Wu 等发现术后 6mo,2 眼出现屈光回退,6mo 以内尚处于角膜组织愈合修复过程<sup>[7]</sup>。在此期间,激素可以参与调整组织愈合程度,降低回退发生。同时,术后 1~2mo 角膜交联术后反应,表现为 1~2 级 haze,对视力有一定程度影响。早期,药物干预对组织增生引起回退有一定控制作用。也有部分患者角膜组织对激素不敏感,无法阻止组织愈合过强引起的屈光回退。由于非甾体抗炎眼药水有可能使角膜上皮损伤的患者恶化为角膜糜烂,进而发展为角膜溃疡、角膜穿孔,术后应慎用。

其次,屈光术后眼压测量值下降。目前角膜屈光手术均需要激光切削一定角膜厚度降低角膜屈光度以矫正近视。角膜厚度改变、生物力学下降导致术后眼压测量值的降低。FS-LASIK 术后眼压测量值同样降低,结合术前基础眼压和术前屈光度,术后均需做相应校正,达到术后目标眼压,避免青光眼漏诊。同时,个别患者屈光术后长期使用激素,眼压高会被目前眼压测量值掩盖而贻误病情。

Reinstein 等<sup>[11]</sup> 结果证实, LASIK 手术每切削角膜厚度  $1\mu\text{m}$ , 术后角膜生物力学强度平均下降  $0.22\%$ 。角膜厚度改变势必降低 CRF 和 CH 值。术后 1mo, 因为角膜交联反应明显, 裂隙灯检查角膜呈现 1~2 级 haze。我们研究发现, CRF 和 CH 在 3mo 内尽管无统计学差异意义上的增加, 但均值有增加, 这无疑对于屈光术后患者是有意义的。以往屈光术后角膜生物力学强度下降导致术后最严重的并发症源性角膜扩张的发生。因此, 生物力学指标增加, 无疑可以降低角膜扩张的风险。

本研究中, 角膜地形图参数  $K_s$ 、 $K_f$  术后 3mo 较 1mo 有升高, 差值分别为  $0.77\pm 0.52\text{D}$ 、 $0.75\pm 0.51\text{D}$ 。Sim  $K_f$ 、Sim  $K_s$  在术后 3mo 较术后 1mo 有  $0.94\pm 1.00\text{D}$ 、 $0.95\pm 0.91\text{D}$  的增长, 与 Xu 等研究结果相近<sup>[5]</sup>。说明屈光术后角膜屈光力逐渐增加, 所以屈光手术设计时需要大约  $0.75\sim 1.0\text{D}$  过矫弥补回退压力, 根据术前屈光度再做适当调整。根据术后 SRI 和 SAI 的变化, 可反映出角膜交联反应和角膜愈合过程。术后早期 1mo, 角膜反应稍重, 如水肿和交联反应。而术后 3mo 趋于平稳趋势。

前、后表面  $K_f$  值在术后 3mo 较术后 1mo 有所增加, 差异有统计学意义 ( $P<0.01$ ), 而  $K_s$  值无统计学差异 ( $P>0.05$ )。  $K_s$  相对平稳, 未见增加趋势。  $K_s$  如果增加, 意味着角膜膨隆程度增加。另外,  $K_f$  增加,  $K_s$  不变。CYL 是  $K_s$  与  $K_f$  差值, 意味着角膜散光度降低。圆锥角膜疾病主要表现为角膜散光度增加。联合交联后, 术后散光度降低, 无疑术后发展成圆锥角膜的可能性下降。角膜厚度无论是中心点还是厚度最薄点, 根据术后 3mo 与术后 1mo 比较, 差异无统计学意义。可见屈光术后角膜变薄, 术后 3mo 厚度稳定, 没有继续变薄, 无疑术后圆锥角膜可能性降低。角膜内皮细胞密度术后没有改变, 与以往 Wu 等研究结果一致<sup>[7]</sup>。此证明交联治疗对角膜内皮影响小, 间接证实其对眼内组织的安全性。

综上所述, 屈光角膜手术联合角膜交联术, 应用于度数高、角膜薄、非圆锥角膜的地形图异常、角膜厚度分布不

规整的患者, 术后 3mo 角膜形态稳定, 角膜生物力学增加。角膜交联术增加了屈光手术的安全性和有效性, 未来效果仍需要大样本和长时间的临床观察。

#### 参考文献

- 1 李福生, 尹鸿芝, 魏胜兰, 等. 飞秒激光 LASIK 术后角膜生物力学各指标和眼压改变. 眼科新进展 2013;33(2):175-177
- 2 Kanellopoulos AJ. Long-term safety and efficacy follow-up of prophylactic higher fluence collagen cross-linking in high myopic laser-assisted *in situ* keratomileusis. *Clin Ophthalmol* 2012;6(17):1125-1130
- 3 Xu WW, Tao Y, Wang LQ, et al. Evaluation of Biomechanical Changes in Myopia Patients with Unsatisfactory Corneas After Femto Second-Laser In Situ Keratomileusis (FS-LASIK) Concurrent with Accelerated Corneal Collagen Cross-Linking Using Corvis-ST: Two-Year Follow-Up Results. *Med Sci Monit* 2017;23:3649-3656
- 4 李福生, 陶冶, 尹鸿芝, 等. SMILE 与 FS-LASIK 术后眼压和角膜生物力学指标的变化比较. 国际眼科杂志 2018;18(1):185-187
- 5 Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Stress-strain measurements of human and porcine corneas after riboflavin-ultraviolet-A-induced cross-linking. *J Cataract Refract Surg* 2003;29(9):1780-1785
- 6 Malik S, Humayun S, Nayyar S, et al. Determining the efficacy of corneal crosslinking in progressive keratoconus. *Pak J Med Sci* 2017;33(2):389-392
- 7 Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2003;135(5):620-627
- 8 Kanellopoulos AJ. Collagen cross-linking in early keratoconus with riboflavin in a femtosecond laser-created pocket: initial clinical results. *J Refract Surg* 2009;25(11):1034-1037
- 9 王江维, 沈政伟, 姜黎. 角膜胶原蛋白交联的研究进展. 国际眼科杂志 2014;14(5):832-834
- 10 Wu Y, Tian L, Wang LQ, et al. Efficacy and Safety of LASIK Combined with Accelerated Corneal Collagen Cross-Linking for Myopia: Six-Month Study. *Biomed Res Int* 2016;2016:5083069
- 11 Reinstein DZ, Archer TJ, Randleman JB. Mathematical model to compare the relative tensile strength of the cornea after PRK, LASIK, and small incision lenticule extraction. *J Refract Surg* 2013;29(7):454-460