

飞秒激光小切口角膜基质透镜取出术后角膜上皮厚度的变化

郑林, 林青鸿, 沈政伟

引用: 郑林, 林青鸿, 沈政伟. 飞秒激光小切口角膜基质透镜取出术后角膜上皮厚度的变化. 国际眼科杂志 2019; 19(9): 1479-1482

基金项目: 厦门市科技计划指导性项目 (No.2014-2-81)

作者单位: (361001) 中国福建省厦门市, 厦门大学附属厦门眼科中心

作者简介: 郑林, 毕业于厦门大学, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 眼视光学。

通讯作者: 郑林. 125226178@qq.com

收稿日期: 2019-04-26 修回日期: 2019-07-31

摘要

目的: 探讨飞秒激光小切口角膜基质透镜取出术 (SMILE) 术后角膜上皮厚度的变化及其与切削深度、等效球镜度、有效光区的关系。

方法: 选择 2017-08/11 我院行 SMILE 手术的近视或近视合并散光患者 61 例 61 眼, 分别于术前、术后 1wk, 1, 6mo 做频域眼前节相干光断层扫描 (RTvue-OCT), 对患者的角膜上皮厚度测量, 研究手术前后角膜不同部位上皮厚度的变化及其与切削深度、等效球镜度、有效光区的相关性。

结果: 术前三个区域 (角膜中央区、旁中央区、周边区) 的角膜上皮厚度均无差异 ($P > 0.05$); 与术前基础值比较, 术后 1wk, 1, 6mo 该三个区域的角膜上皮厚度均增厚 ($P < 0.05$)。三个区域角膜上皮厚度变化值从角膜中央区到周边区呈现递减的趋势, 即角膜上皮增厚的形态呈凸透镜的形态。中央区和旁中央区角膜上皮的增厚和等效球镜度、切削深度呈正相关, 但与有效光区无明显相关性。

结论: SMILE 术后角膜不同区域上皮厚度均增加, 增厚值与治疗的等效球镜度、切削深度呈正相关。

关键词: 近视; 飞秒激光小切口角膜基质透镜取出术; 角膜上皮; 等效球镜度; 切削深度

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2019.9.07

Study on corneal epithelial thickness changes after small incision lenticule extraction

Lin Zheng, Qing-Hong Lin, Zheng-Wei Shen

Foundation item: Xiamen Science and Technology Guiding Project (No.2014-2-81)

Xiamen Eye Center of Xiamen University, Xiamen 361001, Fujian Province, China

Correspondence to: Lin Zheng. Xiamen Eye Center of Xiamen University, Xiamen 361001, Fujian Province, China. 125226178@qq.com

Received: 2019-04-26 Accepted: 2019-07-31

Abstract

• **AIM:** To investigate the changes of corneal epithelial thickness following small incision lenticule extraction (SMILE), and its relationship with the ablation depth, spherical equivalent and optical zone.

• **METHODS:** Sixty-one myopic patients with or without astigmatism who underwent SMILE in our hospital from August 2017 to November 2017 were selected. RTvue-OCT was performed before surgery, 1wk, 1mo and 6mo after surgery, respectively, and the corneal epithelial thickness of patients were measured. The changes of corneal epithelial thickness following small incision lenticule extraction (SMILE), and its relationship with the ablation depth, spherical equivalent and optical zone were studied.

• **RESULTS:** There was no statistically significant difference in the thickness of corneal epithelium among the three regions (central corneal region, para-central corneal region and peripheral region) before surgery ($P > 0.05$). Compared with the baseline values before surgery, the thickness of corneal epithelium in the three areas was significantly thickened 1wk, 1mo and 6mo after surgery ($P < 0.05$). The changes of corneal epithelium thickness in the three areas showed a significant decreasing trend from the central corneal area to the peripheral area, that is, the corneal epithelium thickened in the shape of a convex lens. The values of corneal epithelium thickness in the central and para-central areas were positively correlated with the equivalent sphericity and ablation depth, but there was no significant correlation with the optical zone.

• **CONCLUSION:** The corneal epithelial thickness increases after SMILE in different regions, and the thickening value was positively correlated with the spherical equivalent, ablation depth.

• **KEYWORDS:** myopia; SMILE; epithelial thickness; spherical equivalent; ablation depth

Citation: Zheng L, Lin QH, Shen ZW. Study on corneal epithelial thickness changes after small incision lenticule extraction. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019; 19(9): 1479-1482

0 引言

近年来, 角膜屈光手术后上皮厚度的变化受到广泛关注, 在以往的研究中, 激光角膜屈光手术后中央角膜上皮厚度增加和屈光回退有相关性^[1]。除了中央角膜厚度, 三维超高频超声检查证实^[2], 术后中央及周边角

膜上皮厚度的变化不完全一致,呈透镜状。在我们的研究中采用了 RTVue-OCT 眼前节相干光断层扫描仪 (optical coherence tomography, RTVue-OCT), 测量飞秒激光小切口基质透镜取出术 (small incision lamellar extraction, SMILE) 后角膜中央和周边部角膜上皮厚度的变化, 并探讨这种变化与治疗等效球镜度、切削深度、有效光区的相关性。

1 对象和方法

1.1 对象 采用回顾性研究。收集 2017-08/11 在厦门大学附属厦门眼科中心行 SMILE 手术的近视或近视合并近视散光患者 61 例 61 眼, 其中男 24 例 24 眼, 女 37 例 37 眼, 平均年龄为 25.05±5.88 (17~44) 岁; 统一选取右眼数据进行分析, 术前平均球镜度 -4.86±1.75 (-1.00~-8.50) DS, 平均柱镜度为 -0.91±0.85 (0~-3.50) DC; 术中角膜切削深度平均值 86.25±26.42 (47~142) μm; 前节 OCT 测量术前角膜最薄点厚度平均值为 532.61±19.33 (497~597) μm; 平均有效光区为 6.32±0.36 (6.0~6.8) mm。手术由同一名有经验的术者完成, 术程顺利, 无术中及术后并发症。纳入的患者均自愿要求手术, 并签署手术知情同意书, 入选标准: (1) 年龄满 18 周岁; (2) 角膜透明, 无云翳斑翳等; (3) 球镜度 ≤ -9.00DS, 柱镜度 ≤ -5.00DC, 术后角膜帽下基质 ≥ 280 μm。患者术后复查 6mo, 均未发现上皮植入、角膜混浊及角膜膨隆等并发症。排除标准: (1) 有眼部活动性疾病; (2) 有眼部外伤史或手术史; (3) 确诊有自身免疫性或结缔组织疾病; (4) 有精神患者; (5) 既往有眼部手术史的患者。本研究经医院伦理委员会批准, 所有患者或其家属知情同意, 并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 测量方法 由同一个检查人员在患者术前、术后 1wk, 1, 6mo 应用频域眼前节 OCT (RTVue) 测量角膜厚度及角膜上皮厚度。检查时要求患者自然睁开双眼盯住指示灯, 检查者对焦瞳孔中心, 采用 Pachymetry+CPwr 模式扫描, 其扫描直径 6mm, 包括 8 条子午线, 每条包含 1024 次轴向扫描并重复 5 次。采用设备内置的软件自动处理扫描的结果, 同时显示角膜上 17 个区域的角膜总厚度和上皮厚度, 分别是中央 2mm 直径 (中央区)、2~5mm 范围的 8 个区域 (旁中央区) 以及 5~6mm 范围的 8 个区域 (周边区)。每次检查每只眼共测量 3 次, 取平均值; 旁中央区 and 周边区分别计算 8 个区域的平均值, 最后计算每眼中央区、旁中央区、周边区 3 个区域的平均角膜上皮厚度。

1.2.2 手术方式及术后用药 所有患者均由同一名医生实施手术。使用 VisuMax 飞秒激光系统, 盐酸丙美卡因滴眼液点眼 2 次, 开睑器撑开眼睑, 要求患者注视上方绿色闪烁灯, 移动圆弧形负压吸引环缓慢下降, 对准角膜面, 当压平角膜水印居中, 启动负压, 听到“suction on”的设备提示音后, 踩下脚踏启动激光行双层扫描制作角膜基质层透镜及 120°方位 2mm 长度微小切口, 角膜帽厚度在 110~130 μm; 应用透镜分离器先后分离小切口及透镜的上下表面, 再用透镜镊夹取出透镜。术后使用 3g/L 氧氟沙星滴眼液 7d, 每日 4 次; 1g/L 氟米龙滴眼液每日 4 次, 每周递减 1 次, 共点 4wk; 1g/L 玻璃酸钠滴眼液, 每日 4 次, 点 1mo。

统计学分析: 采用统计学软件 SPSS17.0 进行分析, 计

表 1 术前和术后不同时间三个区域角膜上皮厚度 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$)

| 时间 | 中央区 | 旁中央区 | 周边区 |
|--------|------------|------------|------------|
| 术前 | 53.81±3.52 | 53.52±3.85 | 53.95±3.45 |
| 术后 1wk | 54.35±3.54 | 55.12±2.56 | 54.05±2.96 |
| 术后 1mo | 56.52±2.62 | 55.92±3.45 | 55.63±3.45 |
| 术后 6mo | 58.26±4.82 | 57.16±3.75 | 56.97±2.46 |

表 2 术后三个区域角膜上皮厚度变化值 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{m}$)

| 时间 | 中央区 | 旁中央区 | 周边区 |
|--------|-----------|-----------|-----------|
| 术后 1wk | 1.87±3.45 | 1.26±3.42 | 0.71±2.84 |
| 术后 1mo | 2.03±3.75 | 1.85±3.10 | 0.73±2.93 |
| 术后 6mo | 4.02±4.04 | 3.05±3.36 | 2.86±3.34 |

量资料应用 Kolmogorov-Smirnov 检验正态分布, 采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 重复测量数据采用重复测量数据的方差分析, 采用 LSD-t 法进行两两比较; 应用 Pearson 线性相关分析术后不同区域上皮厚度变化和术中切削深度、矫正的等效球镜度、有效光区之间的关系。P<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 术后角膜上皮厚度变化 患者术眼术前、术后 1wk, 1, 6mo 的角膜上皮中央区 (直径 2mm)、旁中央区 (2~5mm) 及周边区 (5~6mm) 角膜上皮厚度比较, 差异有统计学意义 ($F_{\text{时间}} = 6.97, P_{\text{时间}} < 0.01; F_{\text{组间}} = 4.86, P_{\text{组间}} = 0.02$)。三个区域角膜上皮厚度组间和时间无交互作用 ($F_{\text{组间} \times \text{时间}} = 1.17, P_{\text{组间} \times \text{时间}} = 0.32$)。术前 3 个区域的角膜上皮厚度两两比较均无统计学意义 ($P > 0.05$); 术后 1wk, 1mo 复查, 中央区 and 周边区角膜上皮厚度比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 中央区 and 旁中央区角膜上皮厚度差异无明显统计学意义 ($P = 0.201, 0.405$)。术后 6mo 不同区域角膜上皮厚度两两比较均无统计学意义 ($P > 0.05$)。中央区、旁中央区 and 周边区三组组内不同时间点角膜上皮厚度比较, LSD-t 法两两比较示各组术后角膜上皮厚度均较术前增厚, 术后 1mo 均较术后 1wk 增厚, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 中央区 and 旁中央区的角膜上皮厚度在术后 1, 6mo 两个时间点间差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 周边区的角膜上皮厚度在术后 1, 6mo 两个时间点间差异无统计学意义 ($P = 0.523$), 见表 1。术后 3 个复查时间点, 三个区域角膜上皮厚度的变化值见表 2, 三个区域的变化值随复诊时间延长而增加, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 变化值从角膜中央区到周边区呈现递减的趋势, 即角膜上皮增厚的形态呈凸透镜的形态。

2.2 角膜上皮厚度变化值与各参数的相关性 SMILE 术后 1wk, 1, 6mo 在中央区 and 旁中央区, 角膜上皮厚度变化值与切削深度均呈正相关, 在术后 6mo 时相关性最显著 ($r = 0.665, P < 0.01; r = 0.585, P < 0.01$)。3 次复查, 在周边区的角膜上皮厚度变化值与切削深度均无明显相关性, 见表 3。SMILE 术后中央区 and 旁中央区的角膜上皮厚度变化值在术后 1wk, 1, 6mo 均与等效球镜度均呈正相关, 即术前等效球镜度越高, 术后角膜上皮增厚值越大; 在术后 6mo 时, 这种相关性最明显 ($r = 0.638, P < 0.01; r = 0.587, P < 0.01$), 而术后周边区角膜上皮厚度变化值与等

表3 术后不同时间不同区域角膜上皮厚度变化值与切削深度相关系数 r 值(P 值)

| 时间 | 中央区 | 旁中央区 | 周边区 |
|--------|--------------|--------------|---------------|
| 术后 1wk | 0.345(0.020) | 0.418(0.007) | 0.120(0.514) |
| 术后 1mo | 0.542(0.001) | 0.435(0.005) | -0.025(0.745) |
| 术后 6mo | 0.665(<0.01) | 0.585(<0.01) | 0.173(0.352) |

表4 术后不同时间不同区域角膜上皮厚度变化值与等效球镜度相关系数 r 值(P 值)

| 时间 | 中央区 | 旁中央区 | 周边区 |
|--------|--------------|--------------|---------------|
| 术后 1wk | 0.385(0.017) | 0.398(0.004) | 0.137(0.572) |
| 术后 1mo | 0.588(0.001) | 0.513(0.002) | -0.043(0.784) |
| 术后 6mo | 0.638(<0.01) | 0.587(<0.01) | 0.185(0.417) |

表5 术后不同时间不同区域角膜上皮厚度变化值与有效光区相关系数 r 值(P 值)

| 时间 | 中央区 | 旁中央区 | 周边区 |
|--------|--------------|--------------|--------------|
| 术后 1wk | 0.473(0.074) | 0.494(0.146) | 0.268(0.529) |
| 术后 1mo | 0.564(0.053) | 0.583(0.093) | 0.275(0.833) |
| 术后 6mo | 0.529(0.084) | 0.647(0.183) | 0.268(0.426) |

效球镜度无明显相关性($P>0.05$),见表4。SMILE 术后中央区、旁中央区和周边区的角膜上皮厚度变化值在术后 1wk,1,6mo 与术中设计的有效光区均无明显相关性($P>0.05$),见表5。

3 讨论

目前临床上能够准确测量人眼角膜上皮厚度且重复性好的设备较少^[3]。主要有超高频超声测厚仪(very high-frequency digital ultrasound, VHF)、活体共聚焦显微镜(*in vivo* confocal microscopy, IVCN)以及 OCT 等,VHF 和 IVCN 是属于接触式的检查,只有前节 OCT 是非接触式。其包括时域和傅里叶频域两类,目前已有很多研究^[3-4]证实,傅里叶频域 OCT 扫描组织深度更深,且有更高的扫描速度和更高的分辨率,同时内置软件自动计算角膜厚度和角膜上皮厚度,并将 6mm 直径范围内角膜细分为 17 个区域。本研究即通过 RTvue 眼前节 OCT 测量 SMILE 术后不同区域角膜上皮厚度的变化及研究其与手术参数的相关性。以往采用各类眼前节设备对飞秒激光辅助制瓣的 LASIK(FS-LASIK)以及 PRK 术后角膜上皮厚度的变化研究已经证实中央区角膜上皮在术后趋向于增厚^[4-8]。而对于 SMILE 术后角膜上皮重塑的研究则较少,本研究中,术后中央区、旁中央区和周边区角膜上皮厚度均有增厚;如表 2 所示,同一区域的角膜上皮,术后复查时间越长,增厚值越大;中央区增厚最明显,旁中央区次之,周边区增厚最少,说明其角膜上皮重塑的模式为凸透镜式增厚,即从中央区向周边区增厚值逐渐递减,这与 SMILE 术中取出的凸透镜形态相符,根据 Ryu 等^[9]的研究,如果角膜基质出现形态不规则,角膜上皮层可以重塑以形成光滑、对称的角膜表面,维持其光学功能。在 SMILE 手术中,角膜基质透镜取出后,角膜表面曲率变低,可能是角膜上皮增厚的主要原因,此外术中上皮与基质的损伤愈合反应也可能参与上皮增厚的过程。我们观察到的 SMILE 术后角膜上皮重塑的这一规律和 Reinstein 等^[7]应用 VHF 测量的

LASIK 术后角膜直径 10mm 范围内上皮厚度的变化规律一致,即角膜上皮厚度增厚以中央区最多,周边区较少,呈透镜式。Reinstein 等^[6]的另一个研究表明,中央角膜上皮增厚幅度在术后不同时期占比不同,术后 1d 占 22%,术后 1d~1mo 占 58%,术后 1~3mo 占 20%,3mo 后上皮厚度即保持稳定,该研究随访至术后 1a。

SMILE 术后角膜上皮厚度的变化值在中央区 and 旁中央区与切削深度及等效球镜度呈正相关,而在周边区角膜上皮厚度变化值与这两个指标无明显相关性,这是由于术前的等效球镜度越高,术中切削的角膜深度越大,而在周边区属于 SMILE 手术角膜基质透镜最薄的区域,多数设定为 10~15 μ m,与术前等效球镜度无关,故与术后角膜上皮的增厚相关性不强,这也证实了之前推测的术后角膜上皮增厚的主要机制是角膜基质的形态改变,而角膜上皮和基质的损伤修复所起的作用较少。术中设计的有效光区与术后角膜上皮厚度变化值无相关性,我们认为这是由于手术医师对于有效光区的设定并没有明显的规律性,术前屈光度较小的患者趋向于使用较大光学区(6.5~6.8mm),而实际术中切削量增大不明显;对于大多数符合手术适应证的患者使用 6.5mm 的光区,但如果角膜帽下剩余基质低于 300 μ m 或切削量大于 140 μ m 则缩小光区(6.0~6.5mm),因此光区大小与术中切削深度并不呈正相关。Chen 等^[10]应用眼前节 OCT 对准分子激光屈光性角膜切削术(PRK)术后角膜上皮厚度变化做的研究认为:术后角膜上皮逐渐增厚,至 3mo 稳定,且术后上皮的增厚与术前矫正的屈光度、术前角膜上皮厚度、有效光区等参数相关,而与术后的屈光回退没有相关性。Anastasios 等应用 RTvue 眼前节 OCT 研究飞秒激光辅助制瓣的 LASIK 手术后不同区域的角膜上皮厚度增加与术前屈光度呈线性相关^[11]。虽然这些研究所探讨的手术方式与本研究不同,但是术后角膜上皮厚度变化的相关性与本研究较为接近。因此我们认为各类激光角膜屈光手术后角膜上皮厚度变化规律是基本一致的。

综上所述,角膜上皮厚度在 SMILE 术后发生重塑,主要表现为角膜上皮的增厚,在角膜切削较多的区域增厚也较明显,与术前等效球镜度正相关,与术中设计的光区无相关性。这对于我们更好地理解 SMILE 术后角膜伤口的愈合机制,优化手术参数的设计尤其是 SMILE 术后屈光回退行增效手术的设计有重要意义。本研究随访时间 6mo,关于 SMILE 术后长期角膜厚度变化还需进一步研究。

参考文献

- Ivarsen A, Fledelius W, Hjortdal JQ. Three-year changes in epithelial and stromal thickness after PRK or LASIK for high myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:2061-2066
- Reinstein DZ, Silverman RH, Raevsky T, et al. Arc-sanning very high-frequency digital ultrasound for 3D Pachymetric mapping of the corneal epithelium and stroma in laser *in situ* keratomileusis. *J Refract Surg* 2000;16:414-430
- Baghdasaryan E, Tepelus TC, Marion KM, et al. Evaluation of Corneal Epithelial Thickness Imaged by High Definition Optical Coherence Tomography in Healthy Eyes. *Cornea* 2019;38(1):62-66
- Li Y, Tan O, Brass R, et al. Corneal epithelial thickness mapping by Fourier-domain optical coherence tomography in normal and keratoconic eyes. *Ophthalmology* 2012;119(12):2425-2433

5 Maltsev DS, Kudryashova EV, Kulikov AN. Relationship Between Central Epithelial Thickness and Central Corneal Thickness in Healthy Eyes and Eyes After Laser *In Situ* Keratomileusis. *Cornea* 2018;37(8):1053-1057

6 Reinstein DZ, Archer TJ, Gobbe M. Change in epithelial thickness profile 24 hours and longitudinally for 1 year after myopic LASIK; three-dimensional display with Artemis very high-frequency digital ultrasound. *J Refract Surg* 2012;28(3):195-201

7 Reinstein DZ, Archer TJ, Gobbe M, *et al.* Epithelial thickness in the normal cornea; three - dimensional display with Artemis very high - frequency digital ultrasound. *J Refract Surg* 2008;2(6):571-581

8 Tang ML, Li Y, Huang D. Corneal Epithelial Remodeling after LASIK

Measured by Fourier - Domain Optical Coherence Tomography. *J Ophthalmol* 2015;2015:860313

9 Ryu IH, Kim BJ, Lee JH. Comparison of Corneal Epithelial Remodeling After Femtosecond Laser-Assisted LASIK and Small Incision Lenticule Extraction (SMILE). *J Refract Surg* 2017;33(4):250-256

10 Chen XJ, Stojanovic A, Liu YH, *et al.* Postoperative changes in corneal epithelial and stromal thickness profiles after photorefractive keratectomy in treatment of myopia. *J Refract Surg* 2015; 31(7):446-453

11 Kanellopoulos AJ, Asimellis G. Longitudinal Postoperative LASIK Epithelial Thickness Profile Changes in Correlation With Degree of Myopia Correction. *J Refract Surg* 2014;30(3):166-171

本刊胡秀文总编的投稿再次入选中华医学会 全国眼科学大会专题发言

本刊讯 继 2018-09 在“中华医学会第二十三次全国眼科学大会(杭州)眼科教育分会“作关于《如何提高 SCI 期刊的投稿录用率》的专题发言之后,胡秀文总编辑 2019 年的投稿《我国眼科期刊的发展历程和未来展望》再次被中华医学会第二十四次全国眼科学大会(苏州)评为专题发言。届时胡秀文总编辑将在眼科教育分会介绍我国眼科期刊自解放前到新中国成立后,特别是改革开放以来的创办发展历程,重点介绍我国眼科期刊现状,并结合党和国家“建设世界一流科技期刊的目标”,为我国眼科期刊的发展提出新的思路与方向。

国际眼科杂志社
2019-07-22