

近视激光角膜屈光术后屈光回退机制与药物防治的研究进展

高 熙, 刘 嫣, 陈跃国

引用: 高熙, 刘嫣, 陈跃国. 近视激光角膜屈光术后屈光回退机制与药物防治的研究进展. 国际眼科杂志 2023; 23(10): 1695-1698

基金项目: 北京大学第三医院临床重点项目创新项目 A 类 (No. Y65495-05)

作者单位: (100191) 中国北京市, 北京大学第三医院眼科 北京大学激光医学研究所

作者简介: 高熙, 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 角膜屈光手术。

通讯作者: 陈跃国, 男, 博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 角膜屈光手术. chenyeuguo@263.net

收稿日期: 2022-11-16 修回日期: 2023-08-21

摘要

激光角膜屈光手术作为矫治近视的有效方法, 其术后长期稳定性是医生及患者所共同关注的问题。然而, 屈光回退仍是术后常见的远期并发症之一, 对于术后的屈光状态及视觉质量都有较大影响。屈光回退可能与角膜上皮及基质重塑、角膜生物力学与眼压失衡等因素有关。尽管增效手术可达到治疗屈光回退的目的, 但存在角膜扩张等风险。某些降眼压药物可望重新建立眼压与角膜生物力学的平衡关系, 并通过影响角膜上皮厚度以防治术后屈光回退。降眼压药物的选择、作用时间与方式等, 均可能对屈光回退的防治效果产生一定影响。

关键词: 激光角膜屈光手术; 屈光回退; 角膜生物力学; 上皮重塑; 降眼压药物

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.10.18

Research progress on mechanism and medical prevention of refractive regression after laser myopia corneal refractive surgery

Xi Gao, Yan Liu, Yue-Guo Chen

Foundation item: Class A Key Clinical Innovation Program of Peking University Third Hospital (No. Y65495-05)

Department of Ophthalmology, Peking University Third Hospital; Peking University Institute of Laser Medicine, Beijing 100191, China

Correspondence to: Yue-Guo Chen. Department of Ophthalmology, Peking University Third Hospital; Peking University Institute of Laser Medicine, Beijing 100191, China. chenyeuguo@263.net

Received: 2022-11-16 Accepted: 2023-08-21

Abstract

• Laser corneal refractive surgery is an effective way for the correction of myopia, and its long-term stability is a common concern of surgeons and patients. However, refractive regression is still one of the most common postoperative long-term complications, which has a great impact on postoperative refractive state and visual quality. Refractive regression may be related to many factors, such as the remodeling of corneal epithelium and stroma, and the imbalance between corneal biomechanics and intraocular pressure. Although enhancement surgery could be a useful way to correct refractive regression, there is a risk of corneal ectasia and other complications. Some intraocular pressure lowering medications can be used to rebuild the balance of intraocular pressure and corneal biomechanics, and to prevent postoperative refractive regression by affecting the thickness of corneal epithelium. To a certain extent, the type, the timing and the way of intraocular pressure lowering medications application may have an impact on the prevention and treatment effect of refractive regression.

• KEYWORDS: laser corneal refractive surgery; refractive regression; corneal biomechanics; corneal epithelium remodeling; intraocular pressure lowering medications

Citation: Gao X, Liu Y, Chen YG. Research progress on mechanism and medical prevention of refractive regression after laser myopia corneal refractive surgery. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023;23(10):1695-1698

0 引言

近年来, 近视患病率仍然处于逐年增高的趋势, 预计到 2050 年, 全球近视患病率将高达 49.8%^[1]。激光角膜屈光手术是当前世界上主流的手术矫治近视的方法之一, 其安全性、有效性以及可预测性均已得到证实^[2]。据统计, 我国目前接受近视角膜屈光手术的患者年均超过 100 万例^[3]。尽管术后严重并发症如感染、角膜扩张等已非常罕见, 但屈光回退依然是术后最主要的远期并发症, 影响远期疗效和患者满意度。术前近视屈光度数越高, 手术设计光区越小术后越容易发生屈光回退^[4]。对于术后屈光回退, 可选择药物治疗或实施增效手术。但增效手术存在角膜扩张、继发圆锥角膜的风险。因此, 采用药物治疗或预防可能是更好的选择。本文旨在综述近年来国内外相关文献, 总结降眼压药物在防治近视激光角膜屈光手术后屈光回退中的相关作用机制、临床效果及影响因素, 为更好地应对术后屈光回退提供参考。

1 近视激光角膜屈光术后屈光回退的可能机制

1.1 角膜上皮与基质重塑 近视激光角膜屈光手术包括表层屈光手术及板层屈光手术,通过准分子激光及/或飞秒激光切削角膜组织,降低角膜中央曲率从而达到矫正近视的目的^[2]。多项研究表明,角膜上皮及基质的代偿性增厚导致角膜曲率增大,可能与术后发生屈光回退有关。Fu等^[5]对高度近视薄角膜患者行乙醇法准分子激光上皮瓣下角膜磨镶术(laser subepithelial keratectomy, LASEK),随访发现术后3a中央角膜厚度(central corneal thickness, CCT)与术后3mo相比有明显增厚,近视等效球镜屈光度也较术后3mo增加,并发现二者之间存在正相关性。而眼轴长度和角膜后表面曲率与术前相比无明显差异,说明LASEK术后上皮增殖引起的CCT增厚导致角膜前表面曲率改变与术后屈光回退有关。Rocha等^[6]利用光谱域光相干断层成像技术评估飞秒激光辅助的准分子激光原位角膜磨镶术(laser *in situ* keratomileusis, LASIK)后角膜上皮和角膜瓣厚度的变化,发现术后3~9mo角膜上皮逐渐增厚、角膜中央变陡,伴随轻度近视回退,由此说明LASIK术后角膜中央增厚与术后屈光回退、视力下降也存在相关性。Ganesh等^[7]研究发现飞秒激光小切口基质透镜取出术(femto second small incision lenticule extraction, SMILE)术后3mo角膜中央区上皮厚度明显增厚,并且增厚的程度与近视屈光度呈正相关,提示术后角膜上皮增厚可影响术后长期屈光矫正效果的稳定性,导致远期屈光回退的发生。Yu等^[8]在对SMILE矫治高度近视及散光眼术后6mo角膜上皮厚度变化的研究中也发现了其显著增厚。有研究显示,近视激光角膜屈光术后角膜上皮的增厚更趋向于发生在角膜平坦部分,中央角膜上皮增厚更多,周边相对较薄,呈凸透镜状^[9-10]。

近视激光角膜屈光术后除了角膜上皮增厚,早期还可能发生基质层流体膨胀(fluid swelling)以及基质层角膜细胞增殖,导致角膜基质层增厚^[11]。Ivarsen等^[12]发现准分子激光屈光性角膜切削术(photorefractive keratectomy, PRK)和LASIK术后都会导致角膜上皮层和角膜基质层的增厚,其中PRK术后角膜基质增厚更加显著,可能是由于LASIK术后基质肿胀仅局限于角膜瓣下的残余基质床。PRK术后屈光度变化与角膜基质层厚度以及角膜中央厚度相关,而LASIK术后屈光度变化也与角膜中央厚度变化相关。Kang等^[13]也观察到PRK术后1a角膜上皮厚度的增加与屈光回退显著相关。

1.2 角膜生物力学改变 角膜是一种生物黏弹性材料,具有较为复杂的生物力学特性。一些研究对正常人及激光角膜屈光术后角膜生物力学系列参数测量分析表明,无论是表层屈光手术还是板层屈光手术,术后角膜生物力学参数均较正常值有所下降^[14-16]。这说明激光角膜屈光手术在改变角膜形态的同时也会导致角膜生物力学的改变。有研究表明,角膜基质层的前部比后部在生物力学中起着更大的作用^[17]。LASIK由于主要切割及切削角膜前部基质层,导致角膜生物力学强度下降,在眼压的长期作用下,可能会发生角膜后表面向前突出,进一步使得整体角膜曲率增加,引起术后屈光回退^[15, 18]。与LASIK不同,SMILE采用了无角膜瓣小切口的方式去除部分角膜基质,从而可能更好地维持了角膜生物力学的完整性。然而Xia等^[19]

通过眼反应分析仪(ocular response analyzer, ORA)测量发现SMILE术后角膜迟滞量(corneal hysteresis, CH)及角膜阻滞因子(corneal resistance factor, CRF)明显下降,说明SMILE术后角膜生物力学也同样存在显著改变。Cao等^[20]发现当CCT相同时,LASIK和SMILE二者术后角膜生物力学无显著差异。这可能是因为矫正相同屈光度时,SMILE需要切削更多的角膜组织,术后角膜相对更薄。表层手术同样也存在术后生物力学的改变。Liu等^[21]对比了LASEK术后与LASIK术后2.0mm直径内的形变幅度比值(deformation amplitude ratio, DA ratio)等生物力学相关参数,发现虽然相较于LASIK手术,LASEK术后角膜生物力学改变较小,但与术前相比仍有一定程度的下降。Yu等^[22]也证实了LASEK术后远期,角膜生物力学存在与SMILE术后类似的下降。Chan等^[15]随访了PRK术后患者,发现术后3mo也存在轻微角膜后表面前突现象。

1.3 角膜上皮皮下雾状混浊 角膜上皮皮下雾状混浊(haze)是角膜组织受到损伤后的一种愈合性炎症性的纤维化改变,是由于基质角膜细胞迁移、增殖和分化为成熟的肌成纤维细胞所致,大多发生在角膜表层屈光手术尤其是PRK术后^[23]。若其发生时间较晚且持续时间较长,则可能使角膜透明度下降,并最终导致术后屈光回退、视力及视觉质量下降,且屈光回退的程度与haze的严重程度相关^[24-25]。

2 降眼压药物治疗激光角膜屈光术后屈光回退的可能作用机制

目前临床上常用于治疗及预防激光角膜屈光术后屈光回退的降眼压药物包括 β 受体阻滞剂如噻吗洛尔滴眼液、盐酸卡替洛尔滴眼液以及 α 受体激动剂如酒石酸溴莫尼定滴眼液等,也曾有研究使用前列腺素类药物(prostaglandin analogue, PGAs)如拉坦前列素滴眼液。针对屈光回退的可能发生机制,目前降眼压药物的主要作用在于降低眼压以重新建立眼压与角膜生物力学的平衡关系以及影响角膜上皮厚度两个方面。

2.1 重新建立眼压与角膜生物力学的平衡关系 Qi等^[26]评估了LASIK矫治近视术后应用0.5%噻吗洛尔对屈光回退的治疗效果,发现噻吗洛尔能逆转-0.5D以上的屈光回退,但在停药后会再次出现近视屈光回退。Shojaei等^[27]也有类似报道,但他们还发现在停用噻吗洛尔后疗效可维持6mo以上。Singh等^[28]发现应用噻吗洛尔能够使角膜后表面曲率降低,角膜前突减少,降低屈光回退。曾有研究对LASIK术后的患者早期预防性使用前列腺素类药物发现能有效降低术后屈光回退的发生率^[29]。然而,近些年有研究表明,局部应用前列腺素类药物会导致CCT的显著下降。Jang等^[30]随访了正常眼压青光眼患者使用局部PGAs药物后CCT 3a间的变化情况,发现PGAs能够显著降低CCT。Nam等^[31]也发现局部应用PGAs会导致CCT下降,而中央角膜上皮厚度(corneal epithelial thickness, CET)下降并不显著。此外,有研究还发现PGAs还会降低角膜生物力学强度^[32-33]。因此,不建议采用PGAs防治近视激光角膜屈光术后屈光回退药物。

α 受体激动剂如酒石酸溴莫尼定滴眼液等主要通过减少房水生成和增加房水从葡萄膜巩膜途径流出发挥降眼压作用^[34],但关于其在防治屈光回退方面的研究极少。

除了降低眼压之外,酒石酸溴莫尼定滴眼液具有缩瞳作用,能够在一定程度上提升屈光手术后患者的夜间视觉质量^[35-36]。

2.2 降低角膜上皮厚度 一些研究发现降眼压药物能够降低术后角膜上皮厚度从而减少角膜表面曲率从而改善其屈光回退。Ryu 等^[37]使用抗青光眼药物联合局部糖皮质激素(多佐胺/噻吗洛尔与氯替泼诺或氟米龙)治疗近视 LASIK 术后屈光回退,发现治疗后角膜上皮厚度下降且角膜中央部分下降更多,角膜上皮厚度的下降伴随角膜曲率的降低。Nam 等^[31]也发现青光眼患者局部使用 β 受体阻滞剂治疗后 CET 显著下降,和上述结果一致。

3 影响降眼压药物效果的可能因素

3.1 药物应用时长 钟梅等^[38]对比了高度近视 LASIK 术后早期应用噻吗洛尔滴眼液不同时间长短对术后屈光回退的影响,试验组和对照组均在术后 1mo 联合使用噻吗洛尔滴眼液和抗生素,1mo 试验组继续联合两药使用,而对照组停止使用噻吗洛尔滴眼液,结果发现术后 1mo 两组各测量值无显著差异,而术后 3、6mo 试验组的裸眼视力(UCVA)优于对照组,近视等效球镜屈光度(SE)和角膜前移量差值(Diff 值)均低于对照组,差异有统计学意义。说明较长时间应用降眼压药物能够更好地预防高度近视 LASIK 术后屈光回退的发生。

3.2 药物应用时间点 有研究显示,LASIK 术后早期即可发生屈光回退并随时间推移回退量进一步增大^[39-40]。因此,术后较早应用降眼压药物能够有效降低并长期维持术后眼压的稳定,从而预防屈光回退的发生。刘丹等^[41]比较了 LASIK 术后 1d 及术后 8d 开始应用噻吗洛尔滴眼液对术后屈光回退的预防效果,发现前者术后 3、6mo 的 UCVA 和 SE 均优于后者,差异具有统计学意义。

3.3 角膜上皮厚度 不同角膜上皮厚度对药物的敏感性可能不同。Ryu 等^[37]发现 FS-LASIK 术后患者在使用降眼压药物治疗屈光回退前角膜上皮越厚,药物敏感性越高,在使用药物治疗后上皮厚度下降幅度更大,伴随角膜上皮厚度下降近视屈光度回退成比例改善。

4 小结

近年来屈光医生在不断探索近视激光角膜屈光术后屈光回退的发生机制及防治方法,虽然在一定程度上降低了术后屈光回退的发生率,但仍然是影响术后屈光稳定性及患者满意度的并发症,需要引起足够重视。相较于进行增效手术矫治屈光回退,降眼压药物在防治激光角膜屈光术后屈光回退方面更加安全且无创伤,更易普遍应用于临床。然而目前临床上对于降眼压药物防治屈光回退的研究更多聚焦于 LASIK 术式,对于药物作用机制以及影响作用效果的研究也相对较少。不同的近视激光角膜屈光术后,如何合理应用不同的降眼压药物以及与其他药物的联合使用等,屈光医生还需进行更为深入的研究,以更好地维持近视激光角膜屈光术后的长期稳定性。

参考文献

- Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, et al. Global prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology* 2016;123(5):1036-1042
- Kim TI, Alió Del Barrio JL, Wilkins M, et al. Refractive surgery. *Lancet* 2019;393(10185):2085-2098
- 李莹. 重视激光角膜屈光手术快速发展中的手术并发症问题. 中华

眼科杂志 2018;54(10):721-725

- 4 Yan MK, Chang JS, Chan TC. Refractive regression after laser *in situ* keratomileusis. *Clin Exp Ophthalmol* 2018;46(8):934-944
- 5 Fu D, Zhang ZY, Wang L, et al. Refractive regression and changes in central corneal thickness three years after laser-assisted subepithelial keratectomy for high myopia in eyes with thin corneas: a retrospective study. *Semin Ophthalmol* 2017;32(5):631-641
- 6 Rocha KM, Krueger RR. Spectral-domain optical coherence tomography epithelial and flap thickness mapping in femtosecond laser-assisted *in situ* keratomileusis. *Am J Ophthalmol* 2014;158(2):293-301
- 7 Ganesh S, Brar S, Relekar KJ. Epithelial thickness profile changes following small incision refractive lenticule extraction (SMILE) for myopia and myopic astigmatism. *J Refract Surg* 2016;32(7):473-482
- 8 Yu N, Ye YM, Chen P, et al. Corneal epithelial thickness changes following SMILE for Myopia with high astigmatism. *J Refract Surg* 2021;37(4):224-230
- 9 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
- 10 Ye YM, Chen P, Yu N, et al. Evaluation of wide corneal epithelial remodeling after small incision lenticule extraction (SMILE) with wide-field optical coherence tomography. *J Ophthalmol* 2022;2022:1-8
- 11 Moshirfar M, Desautels JD, Walker BD, et al. Mechanisms of optical regression following corneal laser refractive surgery: epithelial and stromal responses. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol* 2018;7(1):1-9
- 12 Ivarsen A, Fledelius W, Hjortdal JO. Three-year changes in epithelial and stromal thickness after PRK or LASIK for high myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(5):2061-2066
- 13 Kang DSY, Kim SW. Effect of corneal cross-linking on epithelial hyperplasia and myopia regression after transepithelial photorefractive keratectomy. *J Refract Surg* 2019;35(6):354-361
- 14 Yang KL, Xu LY, Fan Q, et al. Evaluation of new Corvis ST parameters in normal, Post-LASIK, Post-LASIK keratectasia and keratoconus eyes. *Sci Rep* 2020;10(1):5676
- 15 Chan TC, Liu D, Yu M, et al. Longitudinal evaluation of posterior corneal elevation after laser refractive surgery using swept-source optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2015;122(4):687-692
- 16 Zhang J, Zheng L, Zhao X, et al. Corneal biomechanics after small-incision lenticule extraction versus Q-value-guided femtosecond laser-assisted *in situ* keratomileusis. *J Curr Ophthalmol* 2016;28(4):181-187
- 17 Ruberti JW, Sinha Roy A, Roberts CJ. Corneal biomechanics and biomaterials. *Annu Rev Biomed Eng* 2011;13:269-295
- 18 Baek T, Lee K, Kagaya F, et al. Factors affecting the forward shift of posterior corneal surface after laser *in situ* keratomileusis. *Ophthalmology* 2001;108(2):317-320
- 19 Xia L, Zhang J, Wu JS, et al. Comparison of corneal biological healing after femtosecond LASIK and small incision lenticule extraction procedure. *Curr Eye Res* 2016;41(9):1202-1208
- 20 Cao KW, Liu LN, Yu T, et al. Changes in corneal biomechanics during small-incision lenticule extraction (SMILE) and femtosecond-assisted laser *in situ* keratomileusis (FS-LASIK). *Lasers Med Sci* 2020;35(3):599-609
- 21 Liu MN, Shi WY, Liu X, et al. Postoperative corneal biomechanics and influencing factors during femtosecond-assisted laser *in situ* keratomileusis (FS-LASIK) and laser-assisted subepithelial

- keratomileusis (LASEK) for high myopia. *Lasers Med Sci* 2021;36(8):1709-1717
- 22 Yu MR, Chen MJ, Dai JH. Comparison of the posterior corneal elevation and biomechanics after SMILE and LASEK for myopia: a short- and long-term observation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2019;257(3):601-606
- 23 Margo JA, Munir WM. Corneal haze following refractive surgery. *Int Ophthalmol Clin* 2016;56(2):111-125
- 24 Charpentier S, Keilani C, Maréchal M, et al. Corneal haze post photorefractive keratectomy. *J Fr Ophthalmol* 2021;44(9):1425-1438
- 25 Majmudar PA, Schallhorn SC, Cason JB, et al. Mitomycin-C in corneal surface excimer laser ablation techniques. *Ophthalmology* 2015;122(6):1085-1095
- 26 Qi H, Gao CF, Li YX, et al. The effect of Timolol 0.5% on the correction of myopic regression after LASIK. *Medicine* 2017;96(17):e6782
- 27 Shojaei A, Eslani M, Vali Y, et al. Effect of timolol on refractive outcomes in eyes with myopic regression after laser *in situ* keratomileusis: a prospective randomized clinical trial. *Am J Ophthalmol* 2012;154(5):790-798
- 28 Singh A, Gour A, Dave A, et al. Effect of timolol maleate (0.5%) in the management of myopic regression post laser assisted *in situ* keratomileusis: clinical and topographical outcomes. *Indian J Ophthalmol* 2020;68(12):2990-2994
- 29 杨方列, 包煜芝, 芦晓磊, 等. 拉坦前列腺素眼液预防 LASIK 术后屈光回退的临床观察. *国际眼科杂志* 2013;13(12):2488-2490
- 30 Jang M, Kang KE, Cho BJ. Effect of prostaglandin analogues on central corneal thickness: 3-year follow-up results. *Korean J Ophthalmol* 2020;34(5):347-352
- 31 Nam M, Kim SW. Changes in corneal epithelial thickness induced by topical antiglaucoma medications. *J Clin Med* 2021;10(16):3464
- 32 Amano S, Nejima R, Inoue K, et al. Effect of topical prostaglandins on the biomechanics and shape of the cornea. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2019;257(10):2213-2219
- 33 Wu N, Chen YH, Yu XB, et al. Changes in corneal biomechanical properties after long-term topical prostaglandin therapy. *PLoS One* 2016;11(5):e0155527
- 34 Oh DJ, Chen JL, Vajaranant TS, et al. Brimonidine tartrate for the treatment of glaucoma. *Expert Opin Pharmacother* 2019;20(1):115-122
- 35 Tuncer I, Bilgin S, Zengin MÖ, et al. Effect of brimonidine tartrate 0.15% on scotopic pupil size and upper eyelid position: controlled trial. *Eye* 2021;35(2):672-675
- 36 Nejad M, Lin SR, Hwang LH, et al. Effect of over-the-counter brimonidine tartrate 0.025% ophthalmic solution on pupil size in healthy adults. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2021;259(11):3333-3338
- 37 Ryu IH, Kim WK, Nam MS, et al. Reduction of corneal epithelial thickness during medical treatment for myopic regression following FS-LASIK. *BMC Ophthalmol* 2020;20(1):1-10
- 38 钟梅, 白燕慧, 王卫群, 等. 高度近视 LASIK 术后应用噻吗洛尔的时间长短对屈光回退的影响. *中华眼外伤职业眼病杂志* 2020;42(1):17-21
- 39 Moshirfar M, Jehangir N, Fenzl CR, et al. LASIK enhancement: clinical and surgical management. *J Refract Surg* 2017;33(2):116-127
- 40 Chen yun-i, Chien KL, Wang IJ, et al. An interval-censored model for predicting myopic regression after laser *in situ* keratomileusis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(8):3516-3523
- 41 刘丹, 陈金鹏. LASIK 术后不同时间应用噻吗洛尔对高度近视屈光回退的影响. *国际眼科杂志* 2019;19(5):826-829