

# 角膜塑形镜对角膜基底神经丛的影响

李凌菡, 张姝贤, 刘菁华, 李 轩

基金项目: 国家自然科学基金项目(No.81170828); 天津市应用基础与前沿技术研究计划项目(No.15JCZDJC35300); 天津市卫计委科技攻关项目(No.14KG133)

作者单位: (300020) 中国天津市, 天津医科大学眼科临床学院 天津市眼科医院 天津市眼科研究所 天津市眼科学与视觉科学重点实验室

作者简介: 李凌菡, 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼表疾病。

通讯作者: 李轩, 女, 博士, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 眼表疾病. xuanli08@yahoo.com

收稿日期: 2018-09-18 修回日期: 2018-11-23

## Effect of orthokeratology on sub-basal nerve plexus

Ling-Han Li, Shu-Xian Zhang, Jing-Hua Liu, Xuan Li

**Foundation items:** National Natural Science Foundation of China (No.81170828); Applied Basic and Frontier Technology Research Project of Tianjin (No.15JCZDJC35300); Tianjin Health and Family Planning Communication Foundation (No.14KG133)

Clinical College of Ophthalmology, Tianjin Medical University; Tianjin Eye Hospital; Tianjin Eye Institute; Tianjin Key Lab of Ophthalmology and Visual Science, Tianjin 300020, China

**Correspondence to:** Xuan Li. Clinical College of Ophthalmology, Tianjin Medical University; Tianjin Eye Hospital; Tianjin Eye Institute; Tianjin Key Lab of Ophthalmology and Visual Science, Tianjin 300020, China. xuanli08@yahoo.com

Received: 2018-09-18 Accepted: 2018-11-23

## Abstract

• As the morbidity of myopia increasing gradually, the prevention-control of myopia has been given more attentions. Orthokeratology (OK-lens), is now widely approved and used in clinical treatment as a non-surgical measure. The OK-lens directly contact the corneal anterior surface, therefore having some effects on the morphology and biological characteristics of the cornea. The purpose of this paper is to put forward suggestions and advices for clinic, by reviewing the influence of OK-lens on the corneal sub-basal nerve plexus in the current studies.

• **KEYWORDS:** myopia; orthokeratology; sub-basal nerve plexus

**Citation:** Li LH, Zhang SX, Liu JH, et al. Effect of orthokeratology on sub-basal nerve plexus. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019;19(1):56-58

## 摘要

近年来,近视的发病率逐年攀升,因此其预防和控制倍受

重视。角膜塑形镜(又称OK镜)作为一种非手术治疗手段,目前被广泛认可并应用于临床治疗。因OK镜直接与角膜前表面接触,故对角膜的各层结构组织的形态学和生物学特性会产生一定的影响。本文回顾现有的研究,针对OK镜对角膜基底神经丛的影响进行讨论,为临床OK镜的使用提供更多的建议与参考。

**关键词:** 近视;角膜塑形镜;基底神经丛

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2019.1.11

**引用:**李凌菡,张姝贤,刘菁华,等.角膜塑形镜对角膜基底神经丛的影响.国际眼科杂志 2019;19(1):56-58

## 0 引言

近视为屈光不正的一种类型,是指在调节放松的状态下,平行光线经眼球屈光系统后聚集在视网膜之前<sup>[1]</sup>。目前,近视的治疗方法主要有:框架眼镜、角膜接触镜、屈光手术和角膜塑形镜等。其中角膜塑形镜又称OK镜(Orthokeratology),是一种特殊的高透氧硬性角膜接触镜,可分为基弧区、反转弧区、定位弧区和周边弧区,OK镜可根据患者的屈光度和散光程度选择不同的配戴时间和配戴方式<sup>[2-3]</sup>。目前已有研究证实,OK镜会对角膜的结构和性质造成一定的影响。本文主要针对配戴OK镜对角膜基底神经丛的影响进行相关介绍和讨论。

## 1 OK镜治疗近视的原理

从生物力学角度来看,角膜是一种具有粘性、弹性和刚性的组织结构,可以在力的作用下产生一定的形变<sup>[4]</sup>。OK镜的基弧区直接与角膜的前表面相接触,眼睑的机械压力通过基弧区作用于角膜,而反转弧区则对角膜前表面产生负压吸引,使得角膜轮廓重塑,进而改变角膜曲率和屈光状态,达到矫正视力的治疗目的<sup>[2]</sup>。患者一般在睡眠时戴镜,次日晨起时摘下,这样就可以全天候拥有清晰无障碍的视力。但是摘镜后,机械压力消失,角膜的形态和曲率又会逐渐恢复到戴镜前的状态,且刚停止配戴的前几天恢复速度最快<sup>[5-10]</sup>。所以通过配戴角膜塑形镜来矫正视力需要一个过程,那么在整个过程中,戴镜时间不论长短都会对角膜产生一定的影响。

## 2 角膜基底神经丛的分布和作用

人的角膜上有着非常密集的神经分布,这些神经纤维主要位于角膜的前层,支配角膜的感觉和营养功能。这些神经的排列非常复杂,故而其具体分布尚未完全知晓<sup>[11-13]</sup>。

基底神经丛是位于上皮基底层和前弹力层之间的神经纤维。2005年,Patel等<sup>[14]</sup>首次对正常人角膜基底神经丛的重要部分进行绘制,并描述了中央到中周部角膜的神经纤维呈辐射状的排列方式。角膜基底神经丛在朝向角膜中央下方约1~2mm的区域汇聚,呈顺时针旋涡状,形成一个螺旋状复合体。在一项后续研究中<sup>[15]</sup>,他们在1wk后对同一患者的同一角膜区域进行反复扫描,发现基底神经丛发生了巨大变化,主要表现在神经纤维走形的改

变以及向心性迁移方向的改变,故认为角膜基底神经丛的分布不是一成不变的,而是高度动态变化的。

从生理学角度看,已有研究显示,角膜神经在供应角膜营养方面起着重要的作用。通过释放神经肽以及神经递质等物质,角膜神经能促进角膜上皮细胞的生长、增殖和分化<sup>[16]</sup>。而角膜基底神经丛为角膜神经中的重要组成部分,对维持角膜的正常功能和修复角膜受损的结构形态起着重要的作用。且当外界环境发生变化时(如冷空气、干燥和气流冲击等),功能正常的角膜基底神经丛能感受刺激并释放一些化学物质,这些化学物质通过泪腺、副泪腺和结膜释放到眼球表面,修复并维持眼表的正常状态<sup>[12]</sup>。因此,功能正常的角膜基底神经丛对维持眼球表面的微环境起着重要作用。但其在修复损伤时的变化和规律还需进一步探讨。在临床上,使用现代体内激光扫描共聚焦显微镜可以较好地评估基底神经丛的形态和分布<sup>[17-19]</sup>。因此,在探究某些眼部和全身性疾病对角膜神经支配的关系时,可用该技术评估角膜基底神经丛的情况,如干眼<sup>[20]</sup>、感染性角膜炎<sup>[21]</sup>和圆锥角膜<sup>[22]</sup>等。另外,从形态学的角度来说,基底神经丛计数被认为是一种潜在的检测糖尿病周围神经病变的指标<sup>[23-25]</sup>。此外,也有研究分析基底神经丛的神经再生可否作为手术屈光矫正和其他眼部手术后角膜恢复的指标<sup>[26-28]</sup>。

总之,多种眼科疾病都与角膜基底神经丛的损伤密切相关。因此,角膜基底神经丛对角膜的结构和功能稳定都有重要意义。

### 3 OK 镜对角膜基底神经丛的影响

已有研究表明,OK 镜对角膜基底神经丛的影响主要体现在角膜基底神经丛的形态学改变、密度改变以及对其功能的影响等几个方面。且本文对基底神经丛的改变与角膜敏感度变化的关系进一步深入地讨论。

**3.1 OK 镜对角膜基底神经丛形态学的影响** 为探究配戴 OK 镜的过程中角膜基底神经丛的变化与正常人是否有差异,Lum 等<sup>[29]</sup>采用体内激光扫描共聚焦显微镜对配戴 OK 镜的近视患者和对照组(配戴框架眼镜的近视患者)的角膜基底神经丛进行定位检测。其结果显示,在未配戴 OK 镜的人眼角膜中,神经自边缘部向内汇合,汇合处呈顺时针螺旋状复合体,汇合中心约在角膜中心靠近鼻侧下方 1mm 左右。而在 OK 镜的配戴者角膜相应区域,神经丛汇合的顺时针螺旋状结构消失,取代它的是网络状交互神经纤维。与此同时,OK 镜配戴区域中周边的曲线纤维变得更加清晰,甚至短期配戴角膜塑形镜的受试者比长期配戴塑形镜的受试者周边神经更粗,可以在裂隙灯微生物显微镜下直接观察到,尤其在角膜中心 2.5~3mm 的鼻侧、颞侧以及下方,其走行则保持了与原本角膜中央区域的神经纤维相同的曲率。Lum 等推测角膜基底神经丛的改变可能是由于 OK 镜对角膜的中心区域有机械压力而对周边部有负压吸引造成的。OK 镜对角膜造成的中性或者负压的区域称为返回区域,而以上研究表明中周边部位的曲线神经似乎遵循与 OK 镜的返回区域相似的曲率,这表明来自塑形镜的压力已经操纵了这些神经的走向。在此之前,就有学者指出角膜神经和细胞在健康人眼的角膜中是一起迁移的<sup>[14,30-31]</sup>。Auran 等观察到角膜上皮细胞和基底神经纤维从角膜边缘向健康人眼的顶端迁移,这一观察使他们和其他学者推测:细胞和神经纤维是串联移动的<sup>[15]</sup>。然而,OK 镜配戴者的基底神经丛螺旋状图案已经消失,取而代之的是中央神经的曲折交互网络以及中部周

边的曲线样神经。以上情况表明,配戴 OK 镜破坏了正常神经和上皮细胞迁移模式。因此,研究者推测在 OK 镜治疗期间发生的角膜轮廓变化可能不仅是上皮厚度的变化,而且还有角膜基底神经丛和上皮细胞的再分布。

**3.2 OK 镜对角膜基底神经丛密度的影响** Lum 等<sup>[29]</sup>发现,从 OK 镜配戴者角膜的相应位置取得的图片(采集自体内激光扫描共聚焦显微镜)显示,角膜中央区域神经丛汇合形成的螺旋状结构被网络状交互神经纤维所代替,且该网状神经的密度也相对较低;中周部的神经看似变粗,但实际上是因为更多的神经聚集成了较粗的神经束。该研究也证实了神经纤维密度的明显降低与相对角膜平坦化的区域中心一致,由此表明 OK 镜施加的正向力或作用于角膜表面的压力可能是导致神经密度降低的原因。此外,与 OK 镜返回区域相对应的角膜无形变区域或轻度陡变区域的神经纤维密度和厚度的明显增加,表明 OK 镜的返回区域在神经纤维密度增加这一现象中起到不可忽视的作用。总之,配戴角膜塑形镜的受试者角膜中央部的神经纤维密度较未配戴 OK 镜的受试者有所降低,而中周边的密度则有所提高。这一结论在 Golebiowski 等<sup>[32]</sup>之后的某次实验中再一次得到了证实。

### 3.3 角膜基底神经丛的改变与角膜敏感度变化的相关性

在先前的研究基础上,Lum 等<sup>[33]</sup>进行了更深入研究,他们发现从配戴 OK 镜的第一晚开始,患者的角膜就开始发生变化(如屈光度、中央角膜厚度、角膜敏感度等),在持续戴镜 1mo 后,患者的角膜敏感度开始明显下降,此时角膜的屈光度和中央厚度都趋于稳定,然而敏感度的变化仍在持续。研究者推测这可能与角膜中央的神经密度减少有着密切的关联。所以研究者随后又进行了戴镜后 3mo 的随访,在这期间内神经纤维处于持续变化中,这也支持了基底神经丛是高度动态结构的观点。另外,在该研究中,无论是角膜的敏感性变化的程度还是出现相应改变的时间范围都与中央角膜中神经纤维密度的变化相关。

Lum 等<sup>[34]</sup>并没有结束他们的研究,在其后续的研究中,受试者配戴 OK 镜 3mo 后停止配戴,分别检测停止戴镜后 1mo 和 3mo 时角膜厚度、角膜上皮和基底神经丛等角膜参数的变化。在停止配戴的时候,之前发生改变的各项参数已经开始快速地恢复。停戴后 1mo 角膜敏感度已经恢复到配戴塑形镜之前,而在这期间,基底神经丛的恢复明显是滞后的。直到停戴后 3mo 基底神经丛才基本恢复。由于本次实验样本数量有限,体内激光扫描共聚焦显微镜获取数据时可能存在误差以及人为处理数据时可能产生误差,研究者认为以上监测的角膜数据还有待大量的实验进行验证。在一系列的研究中,他们始终认为 OK 镜的配戴会导致角膜基底神经丛密度的降低,而这与角膜敏感度下降有着非常显著的相关性,但是这种相关性并不呈线性,故有待进一步考证<sup>[35]</sup>。

然而 Nombela-Palomo 等<sup>[36]</sup>却不这样认为,该研究者认为 OK 镜确实会引起角膜敏感度和基底神经丛的改变,但对于这些改变需要谨慎解读。他们更倾向于认为,由于配戴 OK 镜导致的角膜敏感度下降主要取决于基底神经丛的功能性改变,而不是其密度的改变。有相关报道<sup>[37]</sup>表示:曾做过角膜屈光手术(LASIK、LASEK)的患者角膜神经数量和角膜敏感度降低。然而,术后 3mo 时,这些患者的角膜敏感性就已得到恢复,但术后 6mo 时,患者的角膜基底神经丛的计数仍较少。Nombela-Palomo 等<sup>[38]</sup>经过更长时间的随访发现,配戴 OK 镜 1a 的受试者

角膜基底神经丛密度显著下降与角膜敏感度下降的相关性并不明显,但与角膜中周边地区的神经弯曲度变化有一定关联。

综上所述,虽然OK镜为一种较为方便有效的治疗近视的手段,但近年来的研究表明,短期和长期配戴OK镜都会对角膜基底神经丛的形态、密度和功能造成影响。因此,在追求优良视力的同时,专业的指导以及科学的配戴对近视患者极为重要。但目前OK镜对角膜基底神经丛的影响与角膜敏感性的关系仍不确切,还需进一步的研究和探讨。

#### 参考文献

- 1 葛坚. 眼科学.北京:人民卫生出版社 2010;377
- 2 褚仁远,瞿小妹,李梅. 角膜塑形镜:中国的现状与对策. 眼科新进展 2001;21(1):1-2
- 3 褚仁远,谢培英.现代角膜塑形学.北京:北京大学医学出版社 2006;16-19
- 4 Kling S, Hafezi F. Corneal biomechanics—a review. *Ophthalmic Physiol Opt* 2017;37(3):240-252
- 5 Barr JT, Rah MJ, Meyers W, et al. Recovery of refractive error after corneal refractive therapy. *Eye Contact Lens* 2004;30(4):247-251
- 6 Santodomingorubido J, Villacollar C, Gilmartin B, et al. Short-term changes in ocular biometry and refraction after discontinuation of long-term orthokeratology. *Eye Contact Lens* 2014;40(2):84
- 7 Soni PS, Nguyen TT, Bonanno JA. Overnight orthokeratology: refractive and corneal recovery after discontinuation of reverse-geometry lenses. *Eye Contact Lens* 2004;30(4):254-262
- 8 Lum E, Swarbrick HA. Lens Dk/t influences the clinical response in overnight orthokeratology. *Optom Vis Sci* 2001;88(4):469-475
- 9 Wu R, Stapleton F, Swarbrick HA. Residual corneal flattening after discontinuation of long-term orthokeratology lens wear in asian children. *Eye Contact Lens* 2009;35(6):333
- 10 Nieto-Bona A, González-Mesa A, Nieto-Bona MP, et al. Long-term changes in corneal morphology induced by overnight orthokeratology. *Curr Eye Res* 2011;36(10):895-904
- 11 Marfurt CF, Cox JS, Dvorscak L. Anatomy of the human corneal innervation. *Exp Eye Res* 2010;90(4):478-492
- 12 Müller LJ, Marfurt CF, Kruse F, et al. Corneal nerves: structure, contents and function. *Exp Eye Res* 2003;76(5):521-542
- 13 Guthoff RF, Wiens H, Hahnel C, et al. Epithelial innervation of human cornea;a three-dimensional study using confocal laser scanning fluorescence microscopy. *Cornea* 2005;24(5):608-613
- 14 Patel DV, Mcghee CN. Mapping of the normal human corneal sub-Basal nerve plexus by *in vivo* laser scanning confocal microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(12):4485
- 15 Patel DV, Mcghee CN. *In vivo* laser scanning confocal microscopy confirms that the human corneal sub-basal nerve plexus is a highly dynamic structure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(8):3409
- 16 Garcia-Hirschfeld J, Lopez-Briones LG, Belmonte C. Neurotrophic influences on corneal epithelial cells. *Exp Eye Res* 1994;59(5):597
- 17 Oliveira-Soto L, Efron N. Morphology of corneal nerves using confocal microscopy. *Cornea* 2001;20(4):374
- 18 Stachs O, Zhivov A, Kraak R, et al. *In vivo* three-dimensional confocal laser scanning microscopy of the epithelial nerve structure in the human cornea. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007;245(4):569-575
- 19 Edwards K, Pritchard N, Poole C, et al. Development of a novel technique to measure corneal nerve migration rate. *Cornea* 2016;35(5):700
- 20 Villani E, Galimberti D, Viola F, et al. The cornea in Sjogren's syndrome; an *in vivo* confocal study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(5):2017

- 21 Cruzat A, Schrems WA, Schremsshoesl LM, et al. Contralateral clinically unaffected eyes of patients with unilateral infectious keratitis demonstrate a sympathetic immune response. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(11):6612
- 22 Bitirgen G, Ozkagnici A, Malik RA, et al. Evaluation of contact lens-induced changes in keratoconic corneas using *in vivo* confocal microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(8):5385-5391
- 23 Dehghani C, Pritchard N, Edwards K, et al. Natural history of corneal nerve morphology in mild neuropathy associated with type 1 diabetes; development of a potential measure of diabetic peripheral neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(12):7982-7990
- 24 Misra SL, Craig JP, Patel DV, et al. *In vivo* confocal microscopy of corneal nerves; an ocular biomarker for peripheral and cardiac autonomic neuropathy in type 1 diabetes mellitus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(9):5060-5065
- 25 Winter K, Scheibe P, Allgeier S, et al. Local variability of parameters for characterization of the corneal subbasal nerve plexus. *Curr Eye Res* 2016;41(2):186
- 26 Bucher F, Hos D, Matthaei M, et al. Corneal nerve alterations after Descemet membrane endothelial keratoplasty: an *in vivo* confocal microscopy study. *Cornea* 2014;33(11):1134-1139
- 27 Chao C, Golebiowski B, Stapleton F. The role of corneal innervation in LASIK-induced neuropathic dry eye. *Ocul Surf* 2014;12(1):32-45
- 28 Chao C, Stapleton F, Zhou X, et al. Structural and functional changes in corneal innervation after laser in situ keratomileusis and their relationship with dry eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2015;253(11):2029-2039
- 29 Lum E, Golebiowski B, Swarbrick HA. Mapping the corneal sub-basal nerve plexus in orthokeratology lens wear using *in vivo* laser scanning confocal microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(4):1803
- 30 Auran JD, Koester CJ, Kleiman NJ, et al. Scanning slit confocal microscopic observation of cell morphology and movement within the normal human anterior cornea. *Ophthalmology* 1995;102(1):33-41
- 31 Cheung SW, Cho P, Bron AJ, et al. Case report; the occurrence of fibrillary lines in overnight orthokeratology. *Ophthalmic Physiol Opt* 2006;26(5):525-531
- 32 Golebiowski B, Chao C, Stapleton F, et al. Corneal nerve morphology, sensitivity, and tear neuropeptides in CL wear. *Optom Vis Sci* 2017;94(4):534-542
- 33 Lum E, Golebiowski B, Swarbrick HA. Changes in corneal subbasal nerve morphology and sensitivity during orthokeratology; onset of change. *Ocul Surf* 2016;15(2):227
- 34 Lum E, Golebiowski B, Swarbrick HA. Changes in corneal subbasal nerve morphology and sensitivity during orthokeratology; Recovery of change. *Ocul Surf* 2017;15(2):236-241
- 35 Lum E, Golebiowski B, Swarbrick HA. Reduced corneal sensitivity and sub-basal nerve density in long-term orthokeratology lens wear. *Eye Contact Lens* 2016;43(4):218-224
- 36 Nombela-Palomo M, Felipe-Marquez G, Hernandez-Verdejo JL, et al. Short-term effects of overnight orthokeratology on corneal sub-basal nerve plexus morphology and corneal sensitivity. *Eye Contact Lens* 2018;44(2):77-84
- 37 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(9):1515-1521
- 38 Nombela-Palomo M, Felipe-Marquez G, Teus MA, et al. Long-term impacts of orthokeratology treatment on sub-basal nerve plexus and corneal sensitivity responses and their reversibility. *Eye Contact Lens* 2018;44(2):91-96