

近视 LASEK 术后 Haze 发生的相关因素分析

谭业双 刘磊 李新宇

【摘要】 目的 探讨准分子激光上皮下角膜磨镶 (LASEK) 手术后角膜上皮雾状混浊 (Haze) 发生的相关因素。**方法** 回顾分析我中心 202 眼 LASEK 术前的有关因素(眼别、性别、年龄、眼压值、等效球镜度数、中央角膜厚度、隐形眼镜配戴史), 检查结果量化后进行 Logistic 回归分析。**结果** 随访时间半年到 1 年(平均 0.9 年), 随访结果显示 6 个月时 1 级以上(包括 1 级) Haze 发生率为 10%, 等效球镜度数与 Haze 发生相关。屈光度数越高, 发生率越高。眼别、性别、年龄、眼压值、中央角膜厚度、是否有隐形眼镜配戴史 1 年以上等均未显示与 Haze 发生相关。**结论** 屈光度数高近视者易于 Haze 的形成。

【关键词】 准分子激光;角膜上皮下角膜磨镶术;角膜上皮雾状混浊

Features associated with occurrence of subepithelial corneal haze after laser subepithelial keratomileusis TAN YeShuang, LIU Lei, LI XinYu. Department of Ophthalmology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

【Abstract】 Objective To explore factors which lead to occurrence of subepithelial corneal haze after laser subepithelial keratomileusis(LASEK). **Methods** LASEK was performed on 202 eyes of 106 patients between Jan, 2004 and Jun, 2004 in our hospital. The patient data were evaluated retrospectively included left eye or right eye, sex, age, preoperative intraocular press, preoperative spherical equivalent refraction (SE), preoperative central corneal thickness and history of corneal contact lens. The data was analyzed using Logistic Regression method. **Results** Follow-up results (with a mean follow-up time of 1.2 years ranging from half year to 2 year) showed that the occurrence rate of Haze was 10%. SE was associated with the occurrence of Haze. **Conclusion** Severe spherical equivalent refraction is associated with a higher occurrence rate of Haze in myopic patients.

【Key words】 Excimer laser; Subepithelial keratomileusis; Haze

准分子激光上皮下角膜磨镶术(excimer laser epithelial, LASEK)是集合了准分子激光屈光性角膜切削术(photorefractive keratectomy, PRK)和准分子激光原位角膜磨镶术(excimer laser in situ keratomileusis, LASIK)优点的一种新型角膜屈光手术。LASEK 不仅体现了在治疗轻度和中度近视时较 PRK 优越, 在治疗高度近视时也较 LASIK 更有效^[4]。但是术后不适和视力恢复较慢是 LASEK 较 LASIK 不足之处, 在高度近视治疗中 LASEK 术后 Haze 的发生率仍较高^[1]。现回顾分析我中心 2004 年 1~6 月 LASEK 手术 106 例 202 眼, 评价不同临床因素对 LASEK 手术后 Haze 的影响, 以期进一步提高 LASEK 手术的安全性。

对象与方法

1. 对象: 本组共 106 例 202 眼, 其中男 52 例 100 眼, 女 54 例 102 眼; 年龄 18 岁~48 岁, 平均 24.38 岁; 等效球镜范围 -2.25D~-20.00D (手术参数最高按 -14.00D 设计矫正), 平均 -9.35D。术前眼压 10~22mmHg, 平均 16.29mmHg。除外圆锥角膜、活动性角膜病变、干眼症、青光眼、结缔组织病等。所有病例手术前后均作系统眼科检查, 包括视力、屈光度、眼压、眼前节、眼底及 Orbiscan-II。对所有病例均行眼底三面镜检查, 本组有 4 眼发现周边视网膜干性裂孔及变性区, 术前行氩离子激光凝固治疗。术后随访: 术后 1d、7d、1、2、3、4、6、12、24 个月进行随访观察, 本组病例均严格随访至少 6 个月, 未按医嘱随访均已除外。对出现 Haze 的患者进行重点随访观察。本组病例除外激素性高血压。

2. 手术方法: 采用 Baush & Lomb 公司的

作者单位: 430030 武汉, 华中科技大学同济医学院附属同济医院眼屈光中心(谭业双 刘磊 李新宇)

通讯作者: 刘磊, E-mail: liulei-tj@sohu.com

Technolas 217c 型准分子激光治疗仪,将患者屈光度数输入计算机,光学区直径 5.0~6.5mm,修边区直径 6~7mm。手术参数:激光能量密度为 0.60 $\mu\text{m}/\text{scan}$,频率 50Hz。手术前滴 0.4%倍诺喜滴眼液,每 5min 1 次,共 3 次。所有手术均由同一术者完成。手术开睑后以瞳孔为中心,将直径为 8.0mm 的环形酒精槽紧贴角膜表面放置,滴入 20% 酒精 10~20s,然后用 BSS 充分冲洗眼表。使用角膜上皮瓣自 6 点位开始,分离出蒂位于上方的直径为 8.0mm 完整上皮瓣。完成激光切削后用 BSS 冲洗角膜床切削区。将上皮瓣复位,戴“0”度软性角膜接触镜 5~7d。从术后当天开始 1% 艾氟龙滴眼液点眼,第 1 个月 4 次/d,第 2 个月 3 次/d,第 3 个月 2 次/d,第 4 个月 1 次/d。

3. 结果评价:角膜 haze 分级根据 Fantès (1990): 0 级:角膜完全透明。0.5 级:仅在裂隙灯下仔细检查才能发现混浊。1 级:混浊较明显,但不妨碍观察虹膜纹理。2 级:混浊明显,轻度妨碍观察虹膜纹理。3 级:混浊明显,中度妨碍观察虹膜及晶状体。4 级:角膜白斑,不能观察眼内结构。

4. 统计学处理:以随访 6 个月时 Haze 的发生为因变量,以所选择的临床因素为自变量,并数量化(表 1)。采用 SPSS12.0 for Windows 统计软件包进行多因素非条件 Logistic 逐步回归分析。

结 果

1. 一般情况:随访 6 个月时,0 级 Haze 167 眼 (82.5%), 0.5 级 Haze 14 眼 (7%), 1 级 Haze 20 眼 (10%), 2 级 Haze 1 眼 (0.5%)。患者术后 6 个月时的裸眼视力(uncorrected visual acuity, UCVA) >1.0 为 65%, 1.0~0.8 为 10%, <0.8 为 35%; 仅有 4 眼术后矫正视力低于术前矫正视力。

表 1 变量及数量化

变量	数量化方法
X1 眼别	右眼 = 1; 左眼 = 0
X2 性别	男性 = 1; 女性 = 0
X3 年龄	按实际年龄
X4 等效球镜	按实际度数
X5 眼压	按实际眼压
X6 配戴角膜接触镜史	是 = 1, 否 = 0
X7 中央角膜厚度	按实际厚度
Y Haze 的发生	0~0.5 级 = 0, 1~2 级 = 1

2. Haze 发生危险因素的分析:进行多因素非条件 Logistic 回归分析(表 2)。显示术前等效球镜度数 ($P = 0.000$, $OR = 1.496$), 与 Haze 发生明显正相关,随着球镜度数的增加, Haze 的发生率增加。本组资料轻度近视 (< -3.00D) 1 眼和中度近 (-3.00~ -6.00D) 20 眼均无 1 级以上 Haze 发生;

高度近视 (-6.00D ~ -9.00D) 70 眼有 2 眼 (2.86%), 超高度近视 (> -9.00D) 111 眼中 20 眼 (18.2%) 有 1 级以上的 Haze。

表 2 Forward Logistic 回归模型 Haze 发生的多因素分析

协变量	回归系数	标准误	OR 值	P 值
等效球镜	0.403	0.087	1.496	0.000
常量	-6.403	1.022	0.002	0.000

Logit (P) = -6.403 + 0.403SE

讨 论

LASEK 手术保留有角膜上皮,乙醇浸泡制瓣的平面位于基底膜的透明板和致密板之间,故术后也会启动角膜创伤的修复反应,导致 haze 的形成^[2]。同时有人认为, LASEK 创建的角膜上皮瓣可能类似于 PRK 术后应用羊膜覆盖激光切削表面的作用^[3], 上皮瓣作为一个机械屏障, 保护裸露基质层与泪膜的接触, 从而阻止了术后炎症细胞对角膜激光切削区的侵蚀, 减少了角膜前基质细胞的丢失, 延缓了角膜上皮成纤维细胞的增殖, 减轻或减少 Haze 的生成。

有报道在 LASIK 时, 年龄是位于切削范围、切削深度之后第 3 个主要影响矫正效果的因素^[4]。在激光角膜屈光手术后, 角膜上皮细胞和基质细胞直接参与修复过程, 激光切削基质质量越大, 基质激活细胞的数量就越多, 上皮厚度变化就越明显。上皮厚度的变异是一种自我修饰和自我修复的表现^[5]。随着年龄的增长, 组织的再生能力降低, 对损伤的愈合能力较年轻人低。上皮过度增生、前基质成纤维细胞数量增多且合成功能活跃、有新的细胞外基质合成以及新生胶原纤维排列紊乱为角膜 Haze 形成的主要原因。由此推测年龄对 Haze 的发生有较大的影响, 年龄越大, Haze 的发生率越小。本组平均年龄为 24.38 岁, > 35 岁的仅占 3.5%, 因此无法体现出年龄对 Haze 的影响。

激光角膜屈光手术后 Haze 的发生与近视度数呈正相关, 本组资料表明高度和超高度近视有 1 级以上的 Haze 发生, 随着度数增加, Haze 发生的几率增大。Yee^[6]论证 LASEK 术中角膜切削深度大于 100 μm 和 / 或术中角膜切削深度与术前角膜厚度之比大于 0.18, 为 LASEK 术后出现 Haze 的独立危险因素, 提示高度和超高度近视易发生 Haze。Toda^[7]等建议对术前有角膜接触镜配戴相关干眼症的近视患者行 PRK, -10.00D 或更高度数是个体基准的危险因素。本组资料统计, 轻中度近视没有发生 1 级以上 Haze, 低于 2 级 Haze 一般不会影响视力。高度

和超高度近视术中切削区往往偏小且深,组织切削过深,创面愈合反应明显;激光照射时间偏长,术中角膜过度干燥以及术后不规则局部应用皮质类固醇激素等诱发Haze的形成,所以高度和超高度近视术后Haze发生程度均明显偏高。

从Logistic回归模型可以看出,Haze的发生与配戴角膜接触镜没有关系。而在戴用软性角膜接触镜的人群中,20%~30%会发生干眼症。研究表明,与角膜接触镜配戴相关的干眼症属于泪液动力学异常所致。从理论上讲,术前的干眼症,由于泪液质和量、或动力学的异常,必然影响角膜修复。Zhao等论证了泪液在介导小鼠去上皮化角膜抑制细胞因子的释放过程中起主要的作用^[8]。可见,泪液对减轻LASEK术后Haze形成有不容忽视的影响。Jutta^[9]报告31眼LASEK术后1月时泪液分泌实验(Schirmer I test)、泪膜破裂时间(BUT)和角膜敏感度与术前相比,均明显下降,统计学上有显著差异;3月时恢复到术前水平。因此,角膜接触镜配戴相关的干眼症以及激光角膜屈光术后早期所致的泪液分泌量不足和泪膜功能不稳定,也许会加重Haze的形成。而Chen等^[10]报道9例(18眼)长期配戴角膜接触镜,严重角膜接触镜配戴相关的干眼症患者,术后仅有超高度近视1眼发生Haze,他认为角膜接触镜配戴相关的干眼症患者行LASEK手术是安全和有效的。综上所述,理论上角膜接触镜是Haze发生的危险因素,临床上角膜接触镜对LASEK手术没有不良影响。因为角膜接触镜配戴者在手术前已停戴,也许由其引起的泪膜异常已经恢复。

通过Logistic回归模型也可以看出,Haze的发生与眼压(intraocular press,IOP)、中央角膜厚度(central corneal thickness,CCT)、眼别、性别均没有关系。Simon等^[11]研究发现RK术后在生理范围内眼压的变化对角膜散光计的影响极小,Simon认为生理范围内的眼压对角膜变平程度无明显影响。Haze的形成是个体对角膜创伤的修复反应过度,术前正常基础眼压以及随后较低的眼压,可能对角膜组织的再生能力和愈合能力没有太多的影响。临床观察到相同CCT的近视者中高度和超高度近视者易发生Haze。从近视等效球镜和Haze发生的关系上看,Haze的发生与术中角膜切削百分比有关,可能与绝对值的CCT关系不大。已有报告眼别、性别与Haze的发生无关。本组资料统计学分析,性别与眼别差异均无统计学意义($P>0.05$)。

从文献上看,LASEK术后出现Haze的高危的

因素有:高度近视、过敏症、自身免疫疾病^[12]、经常暴露于紫外线下^[13]等。此外,Haze的发生与患者年龄、伤口愈合的个体差异等有关。结合Logistic回归分析,对于高度和超高度近视年轻患者行LASEK手术,应该告之Haze发生的几率大。术中避免角膜表面过度湿润或干燥;尽量设置较大的光学切削直径;设置过渡切削区域;充分保持上皮细胞的活性;以及术后有规律的局部应用皮质类固醇激素,以减少或减轻Haze的发生。

参考文献

- 1 Kim JK, Kim SS, Lee HK, et al. Laser in situ keratomileusis versus laser-assisted subepithelial keratectomy for the correction of high myopia. *J Cataract Refract Surg*, 2004, 30: 1405-1411.
- 2 Espana EM, Grueterich M, Mateo A, et al. Cleavage of corneal basement membrane components by ethanol exposure in laser-assisted subepithelial keratectomy. *J Cataract Refract Surg*, 2003, 29: 1192-1197.
- 3 Choi YS, Kim JY, Wee WR, et al. Effect of the application of human amniotic membrane on rabbit corneal wound healing after excimer laser photorefractive keratectomy. *Cornea*, 1998, 17: 389-395.
- 4 Deite MR, Sanders DR, Marks RG. Radial keratotomy: an overview of the Kansas City study. *Ophthalmology*, 1984, 91: 467-477.
- 5 Reinstein Dz, Johnson DG. Very high-frequency ultrasound corneal identifies anatomic correlates of optical complication of lamellar refractive surgery. *Anatomic diagnosis in lamellar surgery. Ophthalmology*, 1999, 106: 474-482.
- 6 Lin N, Yee SB, Mitra S, et al. Prediction of corneal haze using an ablation depth/corneal thickness ratio after laser epithelial keratomileusis. *J Refract Surg*, 2004, 20: 797-802.
- 7 Toda, Y. Yagi and S. Hata et al. Excimer laser photorefractive keratectomy for patients with contact lens intolerance caused by dry eye. *Br J Ophthalmol*, 1996, 80: 604-609.
- 8 Zhao J, Nagasaki T, Maurice DM. Role of tears in keratocyte loss after epithelial removal in mouse cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001, 42: 1743-1749.
- 9 Horwath-Winter J, Vidic B, Schwantzer G, et al. Early changes in corneal sensation, ocular surface integrity, and tear-film function after laser-assisted subepithelial keratectomy. *J Cataract Refract Surg*, 2004, 30: 2316-21.
- 10 Chen KH, Hsu WM, Lee SM, et al. Laser-assisted subepithelial keratectomy for dry eye associated with soft contact lenses. *J Cataract Refract Surg*, 2004, 30: 2295-2305.
- 11 Simon G, Ren Q. Biomechanical behavior of the cornea and its response to radial keratotomy. *J Refract Corneal Surg*, 1994, 10: 343-51; discussion 351-6.
- 12 Cua IY, Pepose JS. Late corneal scarring after photorefractive keratectomy concurrent with the development of systemic lupus erythematosus. *J Refract Surg*, 2002, 18: 750-752.
- 13 Stojanovic A, Nitter TA. Correlation between ultraviolet radiation level and the incidence of late-onset corneal haze after photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg*, 2001, 27: 404-410.

(收稿时间: 2006-12)