

网络出版时间: 2019-1-3 17:26 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.r.20181230.1809.030.html>

◇ 综 述 ◇

跨上皮角膜交联术的研究进展

章雨晨¹ 综述 董子献² 审校

摘要 核黄素-紫外线角膜胶原交联术(C3-R)已成为一种治疗圆锥角膜的有效方法。其原理为光动力学疗法,即利用长波紫外线和核黄素联合产生的光敏效应来增加圆锥角膜患者的角膜韧性。C3-R分为两种:去上皮法和跨上皮法。与经典的去上皮法相比,跨上皮C3-R有并发症少、修复反应轻、安全性高、可适用于角膜厚度在400 μm以下患者等优点。新近研究表明,跨上皮C3-R与其他技术联合治疗圆锥角膜疗效又优于单纯跨上皮角膜交联术。现对基质环植入联合胶原交联、飞秒激光联合胶原交联、促渗剂联合胶原交联、离子导入等技术展开综述。

关键词 圆锥角膜;角膜胶原交联;核黄素;飞秒激光

中图分类号 R 778

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2019)01-0147-03

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2019.01.030

圆锥角膜是一种角膜基质非炎性变薄的疾病,导致角膜锥样改变。其病变特征为角膜基质变薄且伴随角膜前膨隆呈圆锥形,表现为不规则散光、瘢痕、结节、轴性曲率异常等^[1]。角膜胶原交联术(corneal collagen cross-linking with riboflavin, C3-R)应用于圆锥角膜的治疗,改变了治疗圆锥角膜的模式,成为目前治疗圆锥角膜唯一被认可的方法。研究^[2]显示,通过370 nm波长的紫外线和光敏的核黄素能够增加胶原之间的共价连接,从而增加角膜生物力学稳定性。目前,C3-R取得了较理想的临床疗效,已被推广到角膜扩张、感染性角膜炎、角膜溃疡等多种角膜疾病的治疗^[3]。常规的C3-R是通过去除治疗区角膜上皮,从而使核黄素到达角膜基质。但该术对患者角膜上皮和基质损伤大,会引起感染、疼痛、角膜上皮雾状混浊等^[4-5]。针对这些不良反应和并发症,很多学者进行了跨上皮C3-R的研

究。

1 基质环植入联合胶原交联

角膜基质环是由聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)制成的半环形片段,因其可以降低角膜中央曲率,提高视力^[6]。临床用于矫正低度近视以及治疗早、中期的圆锥角膜。有研究者对实验组圆锥角膜患者进行角膜基质环植入术联合C3-R,术后患者患眼的柱镜度、视力、角膜曲率、显化折射及校正和未校正的距离视敏度等,明显高于只进行基质环植入的对照组患者^[7]。在该实验中,C3-R中角膜基质环植入部位核黄素聚集并向基质环周围角膜组织内弥散,这可能是由于该区域的胶原交联效果增加,使术中基质环周边部位胶原发生变化而引起生物力学耦合的结果。

另有研究者对圆锥角膜患者施行角膜基质环植入术和基质环植入联合胶原交联,比较两种手术方式后的裸眼视力、角膜曲率测量值(keratometry, K值)、最佳矫正视力^[8]。结果显示,C3-R术后患者的裸眼视力和最佳矫正视力明显提高,两组患者最佳矫正视力与基质环植入术后差异有统计学意义($P < 0.05$),表明基质环植入联合角膜胶原交联治疗圆锥角膜效果优于单纯角膜基质环植入术,并且C3-R有加强角膜基质环植入术效果的作用。在基质环植入术与C3-R何者在前何者在后这一问题上, Coskunseven et al^[9]通过实验对比两组先后行C3-R和角膜基质环植入术的患者疗效得出结论,认为先进行C3-R再行基质环植入术的患者疗效优于先行基质环植入术再行C3-R的患者,即先通过角膜基质环植入术固定塑型角膜,再通过C3-R增强角膜胶原纤维的强度。

2 飞秒激光联合胶原交联

飞秒激光在屈光手术领域应用广泛,因其具有高精度及安全性,目前也被用于辅助C3-R。飞秒激光胶原交联法主要通过飞秒激光来制作角膜基质袋,将核黄素注入其中,再进行C3-R^[10]。该术式避

2018-07-26 接收

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 81300734)

作者单位: ¹ 安徽医科大学卫生管理学院, 合肥 230032

² 安徽医科大学第一附属医院眼科, 合肥 230022

作者简介: 章雨晨 女, 硕士研究生;

董子献, 男, 副教授, 责任作者, E-mail: refractive2015@163.com

免了刮除角膜上皮后不适感,具有安全、高效、便捷的特点。主要治疗参数包括基质袋深度、紫外光辐射强度及照射时间等。Hashemi et al^[11]利用飞秒激光治疗早期圆锥角膜患者,在患者角膜基质内建立环形隧道,向隧道内灌注核黄素溶液 0.1 ml,用能量密度 7 mW/cm^2 的紫外线 UV-A 照射 15 min,该技术无需去除角膜上皮,而且可以避免核黄素在角膜前表面的集聚以及对紫外能量的吸收。术后无基质混浊和角膜上皮缺损,患者在手术后 1 d 即可恢复日常活动。术后患者平均裸眼视力明显增加,最大平均角膜曲率明显下降,平均球镜和柱镜度数均下降,无进展性角膜扩张及角膜内皮细胞计数变化,该实验证实飞秒激光联合胶原交联安全有效,术后患者的舒适度也较高。但飞秒激光胶原交联技术的主要治疗参数尚有待于进一步探索,其效应深度、远期安全性及维持时间尚需更进一步的探讨。另有研究者利用飞秒激光联合胶原交联方法对新西兰白兔进行了研究,结果显示在术后 1 d 新西兰兔角膜厚度达到峰值,并在随后的 1 个月内下降到最小值,之后在第 3、6 个月又升到较高值;另外角膜厚度在术后 1 周内角膜术区在第 1 天开始变陡的现象迅速恢复,并逐渐变扁平;晶状体的透明度无明显变化;通过微观形态学检查发现了角膜基质内线样的分界线,因此可作为早期检测 C3-R 术后效果的临床标志^[12]。该实验还显示飞秒激光联合胶原交联是安全的,且较经典方法恢复更快。

3 促渗剂联合胶原交联

促渗剂联合胶原交联技术适用于角膜厚度小于 $400 \mu\text{m}$ 的薄角膜病例,该技术产生的基质胶原交联生物力学效应仅为常规交联法的 1/5,但细胞损伤浅,可以避免角膜上皮的刮除,减少术后疼痛等相关并发症的发生,该项技术在儿童圆锥角膜的治疗中已得到较好的效果^[13-15]。Wollensak et al^[16]将金吉拉兔分为实验组(跨上皮角膜胶原交联组)和对照组(经典去角膜上皮胶原交联组),又将实验组分为滴促渗剂(苯扎氯铵)和不滴促渗剂两组,结果显示滴促渗剂组与不滴促渗剂组的杨氏模量的增加有明显差异,不滴促渗剂组生物力学无明显变化;组织形态学显示促渗剂组改变角膜生物力学的效果约是对照组的 1/5。该实验表明此方法一般不作为圆锥角膜的常规治疗方案,但促渗剂跨上皮胶原交联的细胞损伤作用发生在基质前 $200 \mu\text{m}$,因此比较适用于角膜厚度小于 $400 \mu\text{m}$ 的患者,可以避免经典方法

引起的角膜内皮损伤。McAnena et al^[17]对双眼发病的 20 例患者进行了跨上皮角膜胶原交联,为了加长核黄素溶液在角膜表面的滞留时间,并避免使用开睑器,研究者设计了角膜表面硅胶环,并以氨基丁三醇和乙二胺四乙酸(EDTA)作为核黄素促渗剂。结果显示术眼角膜地形图逐步得到改善,也没有出现角膜基质混浊以及其他副作用,与手术前比较,术后术眼的最佳矫正视力、模拟角膜曲率 K 值、裸眼视力、角膜顶点屈光力以及高阶像差明显改善。实验结果显示该手术方式延缓圆锥角膜的进展,且患者依从性好。Lamy et al^[18]对眼圆锥角膜患者实施了跨上皮角膜胶原交联术。该方法以庆大霉素、苯扎氯铵、乙二胺四乙酸作为核黄素的渗透促进剂,结果显示实验组平均裸眼视力明显升高,平均等效球镜以及平均模拟角膜曲率 K 值下降,平均角膜内皮细胞计数无明显变化,研究表明跨上皮胶原交联法无去上皮带来的并发症,因此具有控制圆锥角膜进展的效果。另外该研究表明 0.2 g/L 苯扎氯铵的剂量能使上皮对核黄素产生足够的通透,在此基础上的跨上皮交联能增加角膜强度。

4 跨上皮离子导入角膜胶原交联

离子导入治疗是一种无创眼科给药手段。Magli et al^[19]发现其效果低于传统去上皮方式,这与相关研究^[20-21]结果一致。樊郑军^[22]的病例个案报道证明此项技术治疗安全。Bikbova et al^[23]发现核黄素离子导入方式与传统去上皮方式相比,虽然可以有效阻止病情进展,但却可以导致角膜细胞凋亡深度浅,术后光学相干断层扫描分界线深度小。因此,手术虽然有效控制临床病情,但硬化效果低。总之,目前的研究分析离子导入达到的角膜基质核黄素浓度仍不理想。

5 前房注药联合胶原交联

前房注药是一种有创的给药方式,Bottós et al^[24]利用 0.1% 核黄素右旋糖酐注射在新鲜离体猪眼球前房 30 min 后予以紫外照射 30 min (365 nm , 3 mW/cm^2),通过免疫荧光分析,证实角膜上皮对核黄素具有阻挡作用,因此提出前房注药这一方式在角膜交联中的应用。另有研究^[25]证实了前房注药这一方式在保留上皮情况下可以显著提高角膜基质内核黄素的浓度。虽然核黄素的药物代谢动力学以及前房注射有风险,且临床应用的适应证需要严格筛选,但这一用药方式的辅助效果仍较佳。

综上, C3-R 为进展性圆锥角膜、角膜扩张等角膜疾病的治疗提供了新的方法, 减少了角膜的移植。跨上皮胶原交联则弥补了经典 C3-R 方法的不足, 成为角膜厚度偏薄患者的主要治疗方法。但是对于跨上皮胶原交联方法的有效性和适应性仍需进一步实验研究。

参考文献

- [1] 董子献. 角膜胶原交联: 机遇与挑战[J]. 中华实验眼科杂志, 2016, 34(2): 181-3.
- [2] Spoerl E, Huhle M, Seiler T. Induction of cross-links in corneal tissue[J]. *Exp Eye Res*, 1998, 66(1): 97-103.
- [3] Jhanji V, Sharma N, Vajpayee R B. Management of keratoconus: current scenario[J]. *Br J Ophthalmol*, 2011, 95(8): 1044-50.
- [4] Mazzotta C, Balestrazzi A, Baiocchi S, et al. Stromal haze after combined riboflavin-UVA corneal collagen cross-linking in keratoconus: in vivo confocal microscope evaluation [J]. *Clin Exp Ophthalmol* 2007, 35(6): 580-2.
- [5] Pérez-Santonja J J, Artola A, Javaloy J, et al. Microbial keratitis after corneal collagen crosslinking [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2009, 35(6): 1138-40.
- [6] Goldich Y, Marcovich A L, Barkana Y, et al. Clinical and corneal biomechanical changes after collagen cross-linking with riboflavin and UV irradiation in patients with progressive keratoconus: results after 2 years of follow-up[J]. *Cornea*, 2012, 31(6): 609-14.
- [7] Studeny P, Krizova D, Stranak Z. Clinical outcomes after complete intracorneal ring implantation and corneal collagen cross-linking in an intrastromal pocket in one session for keratoconus[J]. *J Ophthalmol* 2014, 2014: 568128.
- [8] Spoerl E, Terai N, Schoh F, et al. Detection of biomechanical changes after corneal cross-linking using Ocular Response Analyzer softwgre[J]. *J Refract Surg* 2011, 27(6): 452-7.
- [9] Coskunseven E, Jankov MR 2 nd, Hafezi F, et al. Effect of treatment sequence in combined intrastromal corneal rings and corneal collagen crosslinking for keratoconus[J]. *J Cataract Refract Surg*, 2009, 35: 2084-91.
- [10] Koller T, Mrochen M, Seiler T. Complication and failure rates after corneal crosslinking [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2009, 35(8): 1358-62.
- [11] Hashemi H, Seyedian M A, Miraftab M, et al. Corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet A irradiation for keratoconus: long-term results [J]. *Ophthalmology*, 2013, 120(8): 1515-20.
- [12] Vinciguerra P, Albe E, Trazza S, et al. Intraoperative and postoperative effects of corneal collagen cross-linking on progressive keratoconus [J]. *Arch Ophthalmol*, 2009, 127(10): 1258-65.
- [13] Vinciguerra P, Albè E, Trazza S, et al. Refractive, topographic, tomographic, and aberrometric analysis of keratoconic eyes undergoing corneal cross-linking [J]. *Ophthalmology*, 2009, 116(3): 369-78.
- [14] Hafezi F, Mrochen M, Iseli H P, et al. Collagen crosslinking with ultraviolet-A and hypotonic riboflavin solution in thin corneas [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2009, 35(4): 621-4.
- [15] Cinar Y, Cingti A K, Tilrketi F M, et al. Comparison of accelerated and conventional corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus [J]. *Cutan Ocul Toxicol*, 2014, 33(3): 218-22.
- [16] Wollensak G, Iomdina E. Biomechanical and histological changes after corneal crosslinking with and without epithelial debridement [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2009, 35(3): 540-6.
- [17] McAnena L, O'Keefe M. Corneal collagen crosslinking in children with keratoconus [J]. *J AAPOS*, 2015, 19(3): 228-32.
- [18] Lamy R, Chan E, Zhang H, et al. Ultrasound-enhanced penetration of topical riboflavin into the corneal stroma [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(8): 5908-12.
- [19] Magli A, Fore R, Tortori A, et al. Epithelium-off corneal collagen cross-linking versus transepithelial cross-linking for pediatric keratoconus. [J]. *Cornea*, 2013, 32(5): 597-601.
- [20] Cassagne M, Laurent C, Rodrigues M et al. Iontophoresis transcorneal delivery technique for transepithelial corneal collagen crosslinking with riboflavin in a rabbit model [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(2): 594-603.
- [21] Mastropasqua L, Nubile M, Calienno R et al. Corneal cross-linking: intrastromal riboflavin concentration in iontophoresis-assisted imbibition versus traditional and transepithelial techniques [J]. *Am J Ophthalmol*, 2014, 157(3): 623-30.
- [22] 樊郑军. 应用离子导入法的核黄素紫外线角膜交联治疗 1 例 [J]. *海军总医报*, 2010, 23(3): 191-2.
- [23] Bikbova G, Bikbov M. Transepithelial corneal collagen cross-linking by iontophoresis of riboflavin [J]. *Acta Ophthalmol*, 2014, 92(1): e30-4.
- [24] Bottós K M, Schor P, Dreyfuss J L, et al. Effect of corneal epithelium on ultraviolet-A and riboflavin absorption [J]. *Arq Bras Oftalmol*, 2011, 74(5): 348-51.
- [25] Iseli H P, Popp M, Seiler T, et al. Laboratory measurement of the absorption coefficient of riboflavin for ultraviolet light (365 nm) [J]. *J Refract Surg*, 2011, 27(3): 195-201.