

# LASIK 术后弥漫性板层角膜炎的发病机制及药物调控

王 媛 综述 周跃华 审校

## Pathogenesis and medication of DLK after LASIK

Wang Yuan, Zhou Yuehua. Beijing Tongren Eye Center, Affiliated Beijing Tongren Hospital, Capital University of Medicine, Beijing 100730, China

**Abstract** Diffuse lamellar keratitis (DLK) is a noninfectious inflammation following laser in situ keratomileusis (LASIK). It can cause complications such as nontolerance of light, lacrimation and reduce of best spectacle corrected visual acuity. The pathogenesis includes endogenous, exogenous and hostspecificity. IL-1, IL-8, TNF- $\alpha$ , endotoxin, inherited allergy, density and function of keratic endothelial cells play different roles during the process. The current drugs available comprise mainly of glucocorticoid, LAU0901, NASIDs and 0.5% ketorolac tromethamine. The application of glucocorticoid after the corneal flap is of the dominant effect during the operation and its specific advantage in preventing and treating DLK.

**Key words** laser in situ keratomileusis; diffuse lamellar keratitis; interleukin; neutrophil; dexamethasone

**摘要** 弥漫性板层角膜炎(DLK)为准分子激光原位角膜磨镶术(LASIK)术后的一种非感染性炎症。其发病机制可分为内源性、外源性及宿主特异性,其中 IL-1、IL-8、TNF- $\alpha$ 、内毒素、遗传过敏症、角膜内皮细胞密度及功能等分别参与了不同发病机制的过程。目前的药物治疗及预防主要包括糖皮质激素、LAU0901、非甾体抗炎药及 0.5% 羧甲基纤维素钠,其中糖皮质激素的术中应用在预防方面具有其独特的优越性。就 LASIK 术后 DLK 的发病机制及药物控制进行综述。

**关键词** 准分子激光原位角膜磨镶术; 弥漫性板层角膜炎; 白介素; 中性粒细胞; 地塞米松

**分类号** R 778 **文献标识码** A **文章编号** 1003-0808(2009)02-0157-04

准分子激光原位角膜磨镶术(laser in situ keratomileusis, LASIK)安全性好,术后视力稳定,已成为主要的屈光手术方法之一。随着手术的普及,一些与角膜瓣相关的并发症也相继出现,其中弥漫性板层角膜炎(diffuse lamellar keratitis, DLK)是较为严重的一种<sup>[1-2]</sup>。本文就 LASIK 术后 DLK 的发病机制及药物调控做一综述,为临床治疗提供理论依据。

### 1 DLK 概述

DLK 是 LASIK 等板层角膜手术后的一种非感染性炎症,通常发生于术后 1 周内,常见症状为畏光、眩光、流泪、异物感、视物模糊等。炎症仅局限于角膜瓣下基质层间,无角膜瓣或角膜基质的浸润。炎症区无角膜上皮缺损,呈大面积弥散性分布,以激光区手术碎屑为中心,有时表现为层间灰白色簇状浸润,无或有轻微前房反应<sup>[1]</sup>。根据裂隙灯下炎症是否累及视轴区

及炎症反应程度分为 4 期<sup>[2]</sup>。第 1 期:角膜瓣周边部出现白色颗粒细胞,视轴中央部未累及。多发生于术后第 1 d,发生率为 1%~4%。第 2 期:白色颗粒细胞累及角膜中央区,多发生于术后 2~3 d,发生率约为 0.5%。第 3 期:视轴中央部受累加重,白色颗粒细胞簇集成团,而周边部受累较轻,患者可出现视力下降,发生率约为 0.2%。第 4 期:大量炎症细胞积聚,角膜中央基质液化,大疱形成,可遗留永久性瘢痕,发生率约为 0.02%。如果不能早期正确认识并及时处理,炎性产物的积聚和胶原酶的释放将导致角膜基质溶解,导致永久瘢痕和术后远视、不规则散光、视力下降<sup>[3-4]</sup>。

### 2 内源性发病机制

DLK 主要与上皮缺损有关,可发生在 LASIK 术后很短时间或术后几个月<sup>[5-6]</sup>。角膜上皮缺损可使 DLK 的发病率升高 24 倍。Steimert 等<sup>[7]</sup>报道了 1 例 LASIK 术后上皮清创术的患者发生了 DLK,因此提出了 DLK 炎症是非特异性的,在角膜基质床没有暴露于外源性

异物刺激的情况下也可以发生的假说。

正常的角膜上皮细胞可以持续性产生 IL-1 $\alpha$ , 在上皮发生炎症或受到损伤时也可以表达 IL-1 $\beta$ 。IL-1 $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  是 IL-1 的 2 种不同的亚型, 其同源性只有 25%, 但是生物学活性却很相似, 包括介导急性期反应、趋化炎症细胞、激活抗原递呈细胞如朗格罕斯细胞、刺激新生血管的形成等, 其中趋化作用在 DLK 的发生发展过程中有重要意义。TNF- $\alpha$  也是一种上皮源性细胞因子, 在炎症发生时与 IL-1 有协同作用。当上皮细胞受到损伤或死亡时, IL-1 与 TNF- $\alpha$  从上皮释放至基质, 一方面, 刺激角膜细胞产生炎性因子, 趋化和激活中性粒细胞, 包括单核细胞趋化激活因子 (MCAF)、粒细胞集落刺激因子 (G-CSF)、IL-4、中性粒细胞活性肽 (ENA-78)、单核细胞源性中性粒细胞趋化因子 (MDNCF) 等。另一方面, IL-1 和 TNF- $\alpha$  还可以结合于 CD14/Toll-like 受体 (TLR-4)。CD14 是多形核细胞 (PMNs)、单核细胞和巨噬细胞表面的一种糖蛋白, 也存在于角膜细胞上, 与炎性因子或内毒素结合, 通过细胞内转导途径激活细胞内的快速钙离子通路, 使酪氨酸激酶磷酸化, 核因子 (NF)- $\kappa$ B 活化, 转录表达 IL-8 及细胞间黏附分子 (ICAM-1)。其中 IL-8 是一种强有力的中性粒细胞趋化因子, 可以导致其聚集和脱颗粒, 而 ICAM-1 调节白细胞在角膜组织中的流动, 增强免疫反应。Toll-like receptor-4 (TLR-4) 蛋白是存在于细胞表面的另外一种膜蛋白, 可以与 CD14 协同作用。除此之外, IL-1 也可以直接刺激中性粒细胞, 促进炎性介质的释放, 启动角膜伤口的愈合<sup>[3,8-10]</sup>。动物实验证实发生 DLK 的角膜中 IL-1 $\beta$ 、IL-8 的含量及中性粒细胞的数量均明显升高<sup>[11]</sup>。

上皮损伤后释放出的 IL-1 对角膜成纤维细胞有重要的调节作用, 可调控金属蛋白酶如胶原酶的表达, 以利于组织重建。暴露于上皮损伤释放的细胞因子后, 角膜细胞自身也可以产生 IL-1, 从而进入自分泌的正反馈环路, 如产生肝细胞生长因子 (hepatic growth factor, HGF) 和角膜细胞生长因子 (keratinocytic growth factor, KGF), 诱导角膜上皮的愈合、增生和凋亡等<sup>[9]</sup>。因此, 在内源性途径中, 一方面可以介导炎症的发生发展, 另一方面可以促进炎症的转归。

角膜内皮细胞密度也可以作为内源性因素参与 DLK 的发病过程, 角膜内皮细胞可以把角膜基质的水分泵入前房, 保证角膜基质的水含量和透明度, 也可以使角膜瓣紧紧贴附于基质上, 角膜内皮细胞的密度偏低, 则角膜瓣与基质的贴附作用也就越弱, 炎症细胞更容易浸润至板层间而发生 DLK<sup>[12]</sup>。

### 3 外源性发病机制

DLK 与手术过程中接触到角膜基质板层界面的物质例如内毒素、油脂、刀片碎屑有关, 其中内毒素与流行性 DLK 的发生有密切关系<sup>[13]</sup>。内毒素是革兰阴性细菌胞壁的脂多糖 (LPS) 成分, 菌细胞死亡后游离出来, 在 250 °C 的高温条件下持续 2 h 才能灭活, 而常规的术前器械消毒达不到这个条件, 在手术过程中内毒素可以从 LASIK 手术设备转移至角膜瓣板层界面, 激活单核巨噬细胞或组织细胞, 使其产生内源性的介质如细胞因子 (IL-1、TNF- $\alpha$  等), 或者通过结合特殊的 CD14/TLR-4 受体, 活化细胞内的信号传导途径。CD14 是 LPS 的主要结合元素, LPS 一方面可以直接结合 CD14, 另一方面也可以先和 LBP 结合, 形成复合体后更加易于与 CD14 结合, 从而刺激角膜细胞和白细胞<sup>[10]</sup>, 使其产生 IL-8, 表达细胞间黏附分子。LPS 也可以与特异性的中性粒细胞受体结合, 从而直接或间接通过 IL-8 趋化中性粒细胞到达炎症部位。其他一些炎性物质包括睑板腺分泌物、血、微型角膜刀的碎屑等也是通过相似的机制引起 DLK<sup>[3,8]</sup>。

DLK 板层间的白细胞可能来源于角膜缘血管网, 在炎症或损伤发生时, 血管的通透性增加, 同时血管内皮细胞也可以产生趋化因子, 介导白细胞的游走。角膜基质板层是一个潜在的空隙, 对于白细胞移动的阻力最小, 导致白细胞在板层间的聚集<sup>[6]</sup>。共焦显微镜观察发现 DLK 角膜板层间聚集的白细胞除中性粒细胞外, 还有单核细胞、嗜酸性粒细胞<sup>[14-15]</sup>。

### 4 宿主特异性因素

对于相同的刺激 (例如 LASIK 术后内毒素诱导的 DLK 暴发), 不同的患者有不同的反应, 这说明除了内源性和外源性的因素之外, DLK 的发生发展还有宿主特异性。遗传性过敏症可能是原因之一。过敏症患者 DLK 的发病率要比非过敏症患者高 5 倍, 表现为对外源性抗原的高反应性。而过敏患者在术前接受脱敏治疗可以显著减少 DLK 的发病率<sup>[3]</sup>。McLeod 等<sup>[16]</sup> 研究表明在双眼都发生 DLK 的患者, 无论双眼手术是先后进行还是同时进行, 双眼 DLK 的发病率差异无统计学意义, 这也说明了 DLK 的发生与患者的宿主特异性有关, 而这种宿主特异性对患者双眼的影响力是相同的。

### 5 药物调控

糖皮质激素是目前临床上治疗 DLK 普遍应用的措施, 其原理是降低多形核白细胞的脱颗粒反应, 抑制

炎症因子的转录而起到抗炎作用,而治疗的时机至关重要。一般认为第 1、2 期 DLK 有自愈倾向,可局部滴用糖皮质激素,每小时 1 次,5~7 d 可痊愈。第 3、4 期 DLK 需掀起角膜瓣,用 BSS 冲洗界面,并进行培养,角膜瓣复位后继续采用糖皮质激素治疗数日。Hoffman 等<sup>[17]</sup>报道大剂量口服和局部滴用糖皮质激素对第 3 期的患者疗效很好,可不必掀开角膜瓣进行冲洗。

有报道指出用假单胞菌内毒素诱导 DLK 制成实验动物模型,然后用非甾体类抗炎药物进行治疗可以显著减少 DLK 进展的速度,降低疾病的严重程度,降低术后不适和疼痛的程度,更好地促进伤口愈合<sup>[18-19]</sup>。因此在目前普遍首选糖皮质激素药物治疗 DLK 的情况下,可以考虑把非甾体类抗炎药物作为糖皮质激素的辅助性治疗措施。

在预防方面,尽可能消除手术环境的污染,冲洗结膜囊,避免睑板腺分泌物和睫毛污染手术区,使用无粉手套,保持基质界面的干燥,手术器械的严格灭菌等是减少 DLK 发病率的有效措施。血小板激活因子拮抗剂 LAU0901 可以防止 LASIK 术后 DLK,动物实验发现其可以防止角膜细胞凋亡以及成纤维细胞向肌成纤维细胞的转化,抑制炎症细胞的趋化和炎症反应,促进角膜瓣界面和邻近基质的愈合<sup>[20]</sup>。Ahee 等<sup>[21]</sup>对接受 LASIK 治疗的 105 例患者 210 眼进行回顾性研究,发现术中使用 0.5% 羧甲基纤维素钠可以显著减少角膜上皮的缺损,降低 DLK 的发生率,其原因可能是其可保护角膜上皮,从而减少炎症因子的释放。北京同仁医院近视眼中心在 LASIK 术中掀起角膜瓣后常规使用 0.000 5% 的地塞米松冲洗角膜板层界面,可以明显降低 DLK 的发病率<sup>[22]</sup>。实验证明术中使用 0.000 5% 地塞米松的动物,术后角膜 IL-1 $\beta$ 、IL-8 的表达及中性粒细胞浸润的数量均明显低于对照组<sup>[11]</sup>。术中应用地塞米松冲洗角膜板层界面有术后糖皮质激素滴眼治疗所不可比拟的优势<sup>[23-25]</sup>:(1)在炎症的起始可阻断炎症因子的转录,降低炎症级联反应。(2)可以在局部达到比较高的药物质量浓度,更好地发挥药物的功效。(3)缩短了糖皮质激素使用的时间,可最大程度地减少糖皮质激素不良反应的发生。

## 6 小结

DLK 的发生是多因素相互作用的结果,IL-1 $\beta$ 、IL-8 及中性粒细胞的参与为 DLK 发病机制中的重要因素。术前、术中预防和术后治疗对于避免发生严重的并发症有重要意义。

## 参考文献

- Mahnaz NS, Manjula M, Kirk RW, et al. Diffuse lamellar keratitis associated with epithelial defects after laser in situ keratomileusis [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2000, 26: 1312 - 1318
- Linebarger EJ, Hardte DR, Chu YR, et al. Understanding time course of DLK can help eliminate visual loss [J]. *J Ocul Surg News*, 1999, 10: 42 - 43
- Lin RT. Flap complications associated with lamellar refractive surgery [J]. *Am J Ophthalmol*, 1999, 127(2): 129 - 136
- Shen YC, Wang CY, Fong SC, et al. Diffuse lamellar keratitis induced by toxic chemicals after laser in situ keratomileusis [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2006, 32(7): 1146 - 1150
- Stephen MB, Henry JH, Victor ME, et al. Atopy: a patient-specific risk factor for diffuse lamellar keratitis [J]. *Ophthalmology*, 2003, 110(1): 131 - 137
- Monika MA. Anterior stromal puncture for recurrent corneal erosion after laser in situ keratomileusis [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2004, 30: 496 - 498
- Steimert RF, McColgin AZ, White A, et al. Diffuse interface keratitis after laser in situ keratomileusis (LASIK): a nonspecific syndrome [J]. *Am J Ophthalmol*, 2000, 129: 380 - 381
- Wilson SE, Ambrosio R, Jr. Sporadic diffuse lamellar keratitis (DLK) after LASIK [J]. *Cornea*, 2002, 21(6): 560 - 563
- Wilson SE, Janice JL, Rajiv RM, et al. Stromal-epithelial interactions in the cornea [J]. *Prog Retin Eye Res*, 1999, 18(33): 293 - 309
- Peter IS, Tonya AA, Youngmin P, et al. The expression of functional LPS receptor proteins CD14 and Toll-like receptor 4 in human cornea cells [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001, 42(12): 2867 - 2877
- 王媛, 周跃华. LASIK 术中应用地塞米松对弥漫性板层角膜炎的调控作用 [J]. *山东医药*, 2006, 46: 12 - 20
- Noda-Tsuruya T, Toda I, Asana-Kato N, et al. Risk factors for development of diffuse lamellar keratitis after laser in situ keratomileusis [J]. *J Refract Surg*, 2004, 20(1): 72 - 75
- Peters NT, Iskander NG, Anderson PEE, et al. Diffuse lamellar keratitis: isolation of endotoxin and demonstration of the inflammatory potential in a rabbit laser in situ keratomileusis model [J]. *J Cataract Surg*, 2001, 21: 917 - 923
- 郭宁, 周跃华, 瞿佳, 等. 准分子激光原位角膜磨镶术后弥漫性板层角膜炎的共焦显微镜观察 [J]. *中华眼科杂志*, 2006, 42(4): 330 - 333
- de Rojas SMV, Abrales MJ, Diez-Feijoo E, et al. Confocal microscopy and histopathological examination of diffuse lamellar keratitis in an experimental animal model [J]. *J Refract Surg*, 2007, 23(3): 299 - 304
- McLeod SD, Tham VM, Phan ST, et al. Bilateral diffuse lamellar keratitis following bilateral simultaneous versus sequential laser in situ keratomileusis [J]. *Br J Ophthalmol*, 2003, 87: 1086 - 1087
- Hoffman RS, Fine IH, Packer M. Incidence and outcomes of lasik with diffuse lamellar keratitis treated with topical and oral corticosteroids [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2003, 29(3): 451 - 456
- Sandoval HP, Vargas LG, Holzer MP, et al. Diffuse lamellar keratitis: prophylactic treatment with ketorolac tromethamine 0.5% in an animal model [J]. *Arch Soc Esp Oftalmol*, 2002, 77(11): 589 - 595
- Holzer MP, Sandoval HP, Vargas LG, et al. Corneal flap complications in refractive surgery: Part 2: postoperative treatments of diffuse lamellar keratitis in an experimental animal model [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2003, 29(4): 803 - 807
- Esquenazi S, He J, Bazan HE, et al. Prevention of experimental diffuse lamellar keratitis using a novel platelet-activating factor receptor antagonist [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2004, 30(4): 884 - 891
- Ahee JA, Kaufman SC, Samuel MA, et al. Decreased incidence of epithelial defects during laser in situ keratomileusis using intraoperative nonpreserved carboxymethylcellulose sodium 0.5% solution [J]. *J Cataract Refract Surg*, 2002, 28(9): 1651 - 1654
- 郭宁, 周跃华. LASIK 术后弥漫性板层角膜炎的药物预防 [J]. *眼科*,

2006, 15(1): 50 - 54

23 Yaman A, Ozdek Z, Saatici AO, et al. Topical steroids in the management of Churg-Strauss syndrome involving the conjunctiva [J]. *Cornea*, 2007, 26(4): 498 - 500

24 Yulek F, Ozdek S, Gürelik G, et al. Effect of topical steroids on corneal epithelial healing after vitreoretinal surgery [J]. *Acta Ophthalmol Scand*, 2006, 84(3): 319 - 322

25 Wahab SA, Moreira H, Buquera M, et al. Experimental investigation of

postoperative use of medication in refractive surgery [J]. *Arq Bras Oftalmol*, 2005, 68(2): 223 - 227

(收稿: 2008-03-18 修回: 2008-10-26)

(本文编辑: 胡纯钢 刘 艳)

· 病例报告 ·

隐形眼镜配戴两年未取出致角膜溃疡一例

李 翔 文晓霞 郭红建 周春阳 周华祥

患者,男,24岁,因配戴隐形眼镜2年未取出,双眼反复发红、疼痛加重2d于2008年1月6日来诊并住院治疗。患者2年前双眼配戴隐形眼镜至今未取出,期间双眼反复红、疼痛、视物模糊,自行点用润洁、左氧氟沙星滴眼液稍好转。2d前左眼红、疼痛、畏光、流泪加重。眼部检查:视力右眼0.1,左眼手动/10cm,双眼眼压Tn,右眼轻度结膜充血,可见隐形眼镜,角膜缘新生血管长入。取下隐形眼镜后,角膜荧光素弥漫性点状染色。左眼混合充血(++++) ,可见隐形眼镜,取下隐形眼镜后见角膜正中约6mm×7mm溃疡,表面坏死物堆积,周围新生血管长入,余窥不清。真菌涂片未查见真菌生长,细菌培养2d,见绿脓杆菌生长。诊断:(1)左眼角膜溃疡;(2)双眼屈光不正。给与头孢呋辛钠、葡萄糖依诺沙星静脉滴注,氧氟沙星滴眼液、眼膏,妥布霉素、阿托品、右旋糖酐70滴眼液、维生素A棕榈酸酯眼用凝胶、重组牛碱性成纤维细胞生长因子滴眼液点眼治疗。1周后右眼矫正视力1.2,结膜充血及角膜荧光染色消失。左眼视力0.1,充血明显减轻,角膜溃疡3mm×4.5mm,表面坏死物明显减少。出院后继续使用上述眼药,2个月后溃疡痊愈,遗留角膜白斑,右眼矫正视力1.2,左眼矫正视力0.08。

讨论:隐形眼镜又称角膜接触镜,可直接附着在角膜表面泪液层上,以达到矫正视力、美容、治疗等目的。但镜片的质量、持续戴镜、清洗消毒不当等都可对角膜产生影响。相关的并发症有中毒性结膜炎、过敏反应、巨乳头性结膜炎、角膜上皮损害、角膜基质浸润、角膜内皮变化、角膜新生血管、感染性角膜炎等<sup>[1]</sup>,尤以感染性角膜炎危害严重。临床上配戴隐形眼镜而致角膜炎甚至角膜溃疡者,与配戴时间过长、夜间戴用、镜片透氧性差、清洁不当等有关。部分患者缺乏使用隐形眼镜的相关知识,也是引发角膜病变的因素。

资料显示,戴镜持续时间过长是引发角膜病变的相关因素,配戴者应根据镜片透氧性的不同选择不同的护理方法,一般日戴型隐形眼镜应该每日取下,最长不超过8h,周戴型开始可3d取出1次,逐渐适应后可每周取出1次,每次取出镜片都应清洗干净后浸泡在浸泡液中。隐形眼镜超时配戴可以对角

膜产生广泛的影响,共焦显微镜下可见此类患者角膜上皮随着戴镜时间的延长而逐渐变薄,上皮有剥脱现象,上皮细胞中可见微小囊肿及大小不等的白色高反光点状物及横沟样变,偶见类似角膜营养不良所致的角膜小滴。角膜基质中可见皱褶和细沟、白色点状物、深层瘢痕以及似新生血管或新神经样结构出现,内皮细胞大小不等,由正常细胞六边形变成不规则形<sup>[2]</sup>。Holden等<sup>[3]</sup>报道27例戴隐形眼镜超过5年者其角膜中央基质变薄。Tasman等<sup>[4]</sup>观察到此类患者角膜基质密度下降, Bourne<sup>[5]</sup>等认为其内皮细胞大小的变化是不可逆转的。Seto等<sup>[6]</sup>报道长期戴隐形眼镜可致角膜中央及角膜缘的朗格罕斯细胞密度和形态改变,而朗格罕斯细胞具有重要的免疫学意义。国内王春芳<sup>[7]</sup>报道持续超长时间(48h)配戴隐形眼镜可诱发绿脓杆菌性角膜溃疡。

本文患者双眼隐形眼镜持续超长时间戴用达2年,导致角膜长期营养不良,加之不注意卫生,发生感染性角膜溃疡。入院后除给予抗感染、散瞳治疗外,配合营养角膜、促进角膜上皮生长等治疗,效果明显。该例患者提示我们,临床医师应加强对隐形眼镜配戴人群的相关知识教育,避免并发症的发生。

参考文献

- 1 惠延年,主编.眼科学[M].第6版.北京:人民卫生出版社,2004: 109 - 110
- 2 Conner MS, Stoltz RA, Davis KL. A closed eye contact lens model of corneal inflammation. Part I: increase synthesis of cytochrome R450 arachidonic acid metabolism [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1995, 4: 838 - 840
- 3 Holden BA, Sweeney DF, Efron N, et al. Contact lenses can induce stromal thinning [J]. *Clin Exp Optom*, 1988, 71: 109 - 113
- 4 Tasman T, Jaeger EA. *Duane's Ophthalmology on CD-ROM* [M]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 215 - 216
- 5 Bourne WM. The effect of long-term contact lens wear on the cells of the cornea [J]. *Bibliographic Links Library Holdings CLAO-J*, 2001, 27: 225 - 230
- 6 Seto SK, Chandler JW. Lack of T6 induction on human corneal Langerhans cells in vitro [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1990, 31: 102 - 106
- 7 王春芳. 角膜接触镜诱发绿脓杆菌性角膜溃疡一例 [J]. *中国实用眼科杂志*, 2006, 48: 856

(收稿: 2008-10-01)

(本文编辑: 尹卫靖)