

Epi-LASIK - 准分子激光角膜 屈光手术发展的新方向

刘维锋 杜之渝

自 80 年代初 Trokel 等首先介绍准分子激光角膜切削术 (photorefractive keratectomy, PRK) 矫治近视以来, 准分子激光角膜屈光手术在不长的时间内得到变革与突破, 目前准分子激光原位角膜磨镶术 (laser in-situ keratomileusis, LASIK) 占据主流地位, 但其它术式如准分子激光上皮瓣下角膜磨镶术 (laser subepithelial keratomileusis, LASEK)、角膜微型刀上皮瓣下准分子激光原位角膜磨镶术 (epipolis laser in-situ keratomileusis, Epi-LASIK)、全激光准分子激光原位角膜磨镶术 (femtoscend laser asisted laser in-situ keratomileusis, Intra-LASIK) 等也得到快速发展, 这意味着准分子激光屈光手术在不断的丰富、完善, 同时也为医师和患者提供更多的选择。诸多的准分子激光角膜屈光手术中, 可将之划分为两大类: 即深部角膜屈光手术和表面角膜屈光手术, 行准分子激光前制作了一个带有部分角膜基质的角膜瓣的手术属于前者; 而不制瓣或仅制作上皮瓣的一类手术属于后者。

一、表面角膜屈光手术的新动向: LASEK 与 Epi-LASIK

1. LASEK 的出现与特点

(1)LASEK 的形成: 1999 年由意大利医生 Cammellin 提出先制作一个角膜上皮瓣, 在激光切削角膜基质完成后再将上皮瓣复位的 LASEK 手术。具体的手术过程是通过一种特制的微环钻在角膜上皮做一直径 8mm、深 70um 的预切口; 再应用 18%~20% 的酒精溶液接触角膜上皮 30~40 秒钟来软化角膜上皮, 使角膜上皮的基底细胞层与角膜前弹力层分离, 平衡盐液彻底冲洗; 用特制的铲形刮刀将角膜上皮预切口提起, 轻轻分离上皮瓣并将上皮瓣翻

转, 常规 PRK 后再将上皮瓣复位。

(2)LASEK 的特点

利用酒精辅助制作角膜上皮瓣的 LASEK 手术, 由于避免了角膜刀的应用和对眼球的负压吸引, 消除了角膜刀引起的术中并发症, 同时降低了手术成本而受到关注。但酒精的应用、个体反应的差异及角膜上皮雾状混浊 (Haze) 的发生在一定程度上制约了该手术的广泛开展。Kim 等^[1]用 20% 酒精接触兔角膜 30 秒、1 分钟、2 分钟后在 0、1、3、5 天对角膜上皮行扫描电镜、透射电镜观察结果提示: 酒精的应用对上皮仍存在潜在的毒性。Chen^[2]等用 20% 酒精接触人角膜 25 秒后通过电镜和组织培养发现: 虽然接触酒精的浓度和时间一样, 但上皮基底细胞形态的改变却有显著差异, 可能是由于上皮细胞基底膜结合的紧密程度不一样和个体对酒精的反应差异比较大。因此, 在 LASEK 手术制作角膜上皮瓣的关键步骤中, 往往难以保证得到完整且保持较高生物活力角膜上皮瓣。另外, Lin^[3]对 90 只眼行 LASEK 手术随访 1 年得出结论: 切削深度/角膜厚度 > 0.18 的术眼 (40 只眼), 92.5% 发生具有临床意义的 1 级以上的 haze, 而 < 0.18 的术眼 (50 只眼), 94% 发生的 haze 不到 1 级。由此表明 LASEK 术后 haze 发生率与切削深度和角膜厚度有着密切的关系, 从而一定程度上限制了 LASEK 的临床应用。

2. Epi-LASIK 手术的特点: Pallikaris^[4]在 LASIK 术中注意到配置了劣质刀片的角膜刀仅是刮除了角膜上皮层而没有切到基质, 在一系列尝试和改进下, 于 2003 年报道了利用微型角膜上皮刀成功分离角膜上皮层后行准分子激光角膜手术的初步临床观察, 将这种手术称为 Epi-LASIK。

(1) 微型角膜上皮刀特点及种类: 主要原理: 依靠电动装置驱使钝性刀片高速震动而机械分离上皮, 即当微型角膜上皮刀开始劈开上皮细胞层时, 刀片缓慢在角膜表面移动, 轻轻向下压平角膜前弹力层

而不是切割开。

国内陈冲达等^[5]利用不同刃度的旋转型微型角膜上皮刀对新鲜离体人眼进行上皮瓣分离,发现刃度在 80-100gf 的刀片可以成功制作角膜上皮瓣。且制作的上皮瓣蒂位于上方,不仅有利于上皮瓣的固定,还避开了新生血管最常见的上方,减少了术中出血^[6]。

国外至少有四家公司竞争生产微型角膜上皮刀,均为直线型,由分离器、手柄、吸引环组成,刀片前进速度为 1.2-1.5mm/s 不等,也可以高达 3mm/s,摆动速度为 6000-12000rpm。当然各种微型角膜上皮刀都有自己独特的设计,例如美国 VisiJet/Gebauer 公司的 Epilift 系统可根据需要调整上皮瓣的大小;美国 Norwood Eeycare 公司的 Centurion 系统分离器是一种可处理的高速震动的 PMMA 装置;法国 Moria 公司的 Epi-k 系统配置一次使用的具有保护作用的塑料机头。Epi-LASIK 手术操作过程与 LASIK 手术相似,耗时在 30 秒左右,但微型角膜上皮刀操作起来更为简单、影响因素更少,而且比 LASEK 手术手工分离角膜上皮瓣明显提高了效率。

(2)Epi-LASIK 临床资料:从有效性(术后裸眼视力在 0.5 或以上认为手术成功),预测性(术后屈光度在 $\pm 1D$ 以内认为手术预测性强),稳定性(手术后屈光度状态的稳定所需的时间),安全性(在排除其它并发症的情况下最好矫正视力没有下降两行或以上认为安全),haze 的发生情况及上皮愈合时间 6 个方面来评估。Pallikaris^[7]对低中度近视的 44 只眼(平均等效球镜为 $-3.71 \pm 1.2D$)行 Epi-LASIK 并随访 3 个月观察:术后上皮愈合时平均裸眼视力是 0.19 LogMAR,从 0.4LogMAR 到 0.1LogMAR 不等,这表明有效性好;术后 1 个月,3 个月平均等效球镜分别为 $-0.3 \pm 0.6D$ 、 $-0.10 \pm 0.4D$,两者比较无显著差异,说明预测性强、术后一个月屈光状态相对稳定;术后 3 个月 44 只眼最好矫正视力无下降,表明安全性高;上皮愈合时间平均为 4.86 ± 0.56 天;术后 3 个月 56% 眼角膜透明,41% 眼 1 级 haze;术后 3 天即无不适感。戴锦辉^[6]对高度、超高度近视的 52 只眼(平均等效球镜为 $-12.82 \pm 4.38D$)行 Epi-LASIK 并随访观察:术后 3 个月 84.61% 眼屈光度数在预期值 $\pm 1D$ (预测性好),术后随访 6 个月的 28 只眼中 26 只 (92.8%) 眼屈光度数与 3 个月时比较回退在 $-0.5D$ 内(屈光度数相对稳定);未见最佳矫正视力下降(安全性高);术后 3 个月 80.78%

眼角膜透明,15.38% 眼 0.5 级 haze,3.84% 眼 1 级 haze;上皮愈合时间为 3-5 天。由此看来,Epi-LASIK 手术矫治近视安全、有效、相对稳定、预测性强,但其远期效果及完全稳定时间尚需更多的资料进一步证实。

(3)Epi-LASIK 手术上皮瓣的组织学检查:陈冲达^[5]利用旋转型微型角膜上皮刀对新鲜离体人眼进行上皮瓣分离后,行 HE 染色显示完整的上皮层,不含前弹力层。而 Pallikaris^[8]对 10 只眼分别采用直线型微型角膜上皮刀和酒精辅助手工方法分离上皮瓣,并进行透射电镜观察发现:微型角膜上皮刀分离的上皮瓣基底膜的透明层、致密层均保存完整,沿着基底膜的半桥粒保持正常的形态,基底上皮细胞仅有细小的创伤和水肿,表明上皮瓣的分离是在基底膜下和前弹力层之间,而且机械分离对细胞损伤也非常小;而酒精辅助分离的上皮瓣可见基底上皮细胞胞浆碎片,细胞间隙的扩大以及基底膜的不连续,表明上皮瓣的分离在基底膜的透明层和致密层之间,而且损伤较大,可能与手工分离和酒精毒性有关。这与 Espana 等^[9]通过免疫荧光确定的 20% 酒精接触角膜 20 秒后上皮瓣的分离在基底膜的透明层和致密层之间相一致。Hantsanevaki (ASCRS annual meeting 2004) 对 Epi-LASIK 术后 24 小时意外游离的上皮瓣进行观察:光镜下可见上皮瓣完整及清晰可辨的上皮层结构,三个样本分别有 87%、98%、99% 的上皮细胞保持活性;透射电镜显示大多数上皮细胞没有形态学改变。

以上组织学显示:相对于 LASEK 手术的上皮瓣,微型角膜上皮刀辅助的 Epi-LASIK 术后的上皮瓣基底膜更为完整、上皮细胞的活性更高。这在进一步降低 Epi-LASIK 术后 Haze 发生率,缩短上皮愈合时间起着至关重要的作用。Nakamura 等^[10]用不同的术式对兔角膜施行准分子激光手术,结果发现:在术中保存了基底膜的术眼无 haze 发生,其余的均有 haze 发生。Stramer 等^[11]从不同的角度对兔角膜上皮完整性的作用进行研究后认为:上皮细胞层的基底膜在角膜创伤修复中起着决定性的作用。

由于兔角膜与人眼角膜不同,缺乏前弹力层,从临床上观察 PRK、LASIK、LASEK 术后 Haze 的发生情况可以推测:人眼角膜基底膜和前弹力层共同起着类似兔角膜基底膜的作用。杜之渝等^[12]认为,角膜 Haze 的出现与 Bowman' S 层缺失有着十分密切的关系。但其作用机制尚需进一步的研究。

综上所述,从 Epi-LASIK 术后的临床资料、组

织学检查以及 haze 发生的研究中, 有理由相信 Epi-LASIK 在减少 haze 的发生、缩短上皮愈合时间、加快视力恢复具有明显的优越性; 加上学习曲线短, 避免了酒精等化学物质的应用, 使得 Epi-LASIK 将可能成为表面屈光手术最为大众接受的手术。

二、表面、深部角膜屈光手术的思考

从 PRK、LASIK 到 LASEK 以及 Epi-LASIK, 不难看出, 这就是经历了从角膜表面到深部, 再回归到角膜表面, 形成目前以 LASIK 为代表的深部角膜屈光手术和今后几年以 Epi-LASIK 为代表的表面角膜屈光手术两者并存的过渡格局。

1983 年, 自 Trokel 等介绍 PRK 矫治近视以来, 使一部分近视者享受到高科技带来的生活质量的提高, 但术后 Haze 的发生特别是高度近视术后远期效果的不稳定使得该手术发展受到了限制。1990 年, 由 Pallikaris 介绍的 LASIK 手术, 因具有恢复快、稳定性好、术后无明显不适感、尤其是 haze 发生率极低等优点在极短的时间内得到普遍的认同, 使得 PRK 手术量逐步减少; 然而制作角膜瓣器械的稳定性、术中、术后角膜瓣的并发症却给医师、接受手术者带来不同程度的不便和风险, 于是角膜刀的不断改进, 甚至干脆抛弃传统角膜刀, 使用激光角膜刀^[13]、水化角膜刀来制作角膜瓣, 使角膜瓣和基质制作得更光滑、手术更为安全、预测性更强, 这些改进使一些角膜瓣相关并发症(例如: 术中的游离瓣、不全瓣等)在一定程度上得到减少和消除。但是由于角膜瓣的制作和角膜特殊的生物特性, 角膜瓣基质层间的愈合难以达到正常的角膜生物力学和结构的稳定性。Dowson^[14]对 38 只尸眼(LASIK 术后 2 个月到 6.5 年不等)行光镜、电镜检查, 结果发现: 角膜瓣边缘基质层间愈合由纤维细胞增生形成成熟的瘢痕, 而中央基质层间愈合则由纤维细胞增生形成早期瘢痕, 很容易掀起和移位。其它与角膜瓣相关并发症如角膜上皮内生^[15]、弥漫性层间角膜炎(DLK)^[16]、外伤导致的角膜瓣移位^[17]等却难以避免, 这就使得接受 LASIK 手术的术眼将面临角膜瓣相关并发症等潜在危险、尤其是易受外伤的职业, 这不得不让我们深思。

在 LASIK 手术不断得到完善的同时, 1999 年, 由 Camellin 介绍的 LASEK 手术, 使得深部角膜屈光手术特有的角膜瓣相关并发症问题得以一劳永逸的解决; 更有意义的是, 它在很大程度上改善了 PRK 手术术后疼痛、视力延迟恢复以及 Haze 问题, 使得表面角膜屈光手术重新受到屈光医师的关注。

经过多年的发展, 临床资料研究表明: LASEK 和 LASIK 在矫治近视的安全性^[18]、有效性、稳定性和预测性^[19]以及近距离阅读功能^[20]无显著差异。而且 Scerrati 等^[21]对 30 只眼行 LASEK 和 LASIK 手术随访 6 个月观察, LASEK 组的角膜地形图的规则性、对比敏感度、术后屈光状态好于 LASIK 组; Kaya^[19]则对单眼术前术后对比敏感度研究认为 LASEK 术后无改变, 而 LASIK 组则下降。这些 LASEK 术后视觉质量方面明显的优势让我们感受到了表面角膜屈光手术将是屈光手术发展的新方向。

2003 年, Epi-LASIK 初步临床资料的报道使我们对表面角膜屈光手术更进一步充满了希望, 更多的资料表明 Epi-LASIK 是一种极具优势的手术方式, 它结合了 LASIK、LASEK 手术的优点, 使得的上皮瓣的上皮细胞活性更高, 表面更为规则, 更符合自然的生理环境, 同时基底膜的完整性也保证了角膜伤口愈合能力更强、haze 的发生率更进一步降低, 加上抑制 haze 药物的早期应用, 从而使得困扰表面角膜屈光手术的不足之处得到更大的改善甚至消除, 奠定了表面角膜屈光手术 - Epi-LASIK 在准分子激光角膜屈光手术的优势地位。

近年来, 随着波前像差技术的不断成熟, 波前像差引导角膜屈光手术使个体化切削得以实现。Panagopoulou 等^[22]报道波前像差引导的 PRK 因无角膜瓣因素的影响而比波前像差引导的 LASIK 效果更好。还有学者报道单纯角膜瓣的制作即可导致高阶像差增大^[23]。因此, 就波前像差引导个体化切削角膜屈光手术来说, 由于不可预测的角膜瓣源性像差的产生和角膜瓣遮掩个体化切削效果的原因, 波前像差引导的表面角膜屈光手术将比深部角膜屈光手术达到更好的手术效果, 有着更令人鼓舞的优点。

另外, 由于表面角膜屈光手术仅制作了厚约 50 μm 的上皮瓣, 可供切削的基质增加, 使得该手术在矫治近视的范围得到了相应的拓宽。

由此看来, 尽管 LASIK 手术达到极高的病患满意度, 也有 10 余年的临床经验的积累, 但是 LASEK 尤其是 Epi-LASIK 的出现, 重返角膜表面的屈光手术将成为新的趋势。

三、展望

随着手术技巧的提高、手术设计的完善、手术设备的改进, 以制作角膜瓣为特征的深部角膜屈光手术将得到进一步的完善。但不可否认的是, 随着 Epi-LASIK 的出现, 并配合波前像差和角膜地形图引导的个体化表面角膜屈光手术将成为最有潜力的

屈光手术, 将引领着准分子激光角膜屈光手术新的发展方向。然而, 创伤愈合反应的生物多样化和 haze 发生使我们再度关注愈合反应机制的研究和抑制 haze 的药物开发。

参 考 文 献

- 1 Kim SY, Sah WJ, Lim YW, et al. Twenty Percent Alcohol Toxicity on Rabbit Corneal Epithelial Cells; electron microscopic study. *Cornea*, 2002;21(4): 388-392
- 2 Chen CC, Chang JH, Lee JB, et al. Human Corneal Epithelial Cell Viability and Morphology after Dilute Alcohol Exposure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2002;43:2593-2602
- 3 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(6): 797-802
- 4 Pallikaris IG, Katsanevaki VJ, Kalyvianaki MI, et al. Advances in subepithelial excimer refractive surgery techniques: Epi-LASIK. *Curr Opin Ophthalmol*, 2003;14(4):207-212
- 5 陈冲达, 褚仁远, 戴锦晖, 等. 超薄微型角膜刀的不同刀度对分离人眼角膜上皮层的实验研究. *中国眼耳鼻喉科杂志*, 2004, 4(4): 211-213
- 6 戴锦晖, 陈冲达, 褚仁远, 等. 机械法准分子激光角膜上皮瓣下磨镶术矫治高度近视. *中华眼科杂志*, 2005; 41(3): 211-215
- 7 Pallikaris IG, Kalyvianaki MI, Katsanevaki VG, et al. Epi-LASIK: Preliminary clinical results of an alternative surface ablation procedure. *J Cataract Refract Surg*, 2005; 31:879-885
- 8 Pallikaris IG, Naoumidi II, Kalyvianaki MI, et al. Epi-LASIK: comparative histological evaluation of mechanical and alcohol assisted epithelial separation. *J Cataract Refract Surg*, 2003;29(8):1496-1501
- 9 Espana EM, Grueterich M, Mato A, et al. Cleavage of corneal basement membrane components by ethanol exposure in laser-assisted subepithelial keratectomy. *J Cataract Refract Surg*, 2003;29(6):1192-7
- 10 Nakamura K, Kurosaka D, Bissen-Miyajima H, et al. Intact corneal epithelium is essential for the prevention of stromal haze after laser assisted in situ keratomileusis. *Br J Ophthalmol*. 2001;85:209-213
- 11 Stramer BM, Zieske JD, Jung JC, et al. Molecular mechanisms controlling the fibrotic repair phenotype in cornea: implications for surgical outcomes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003;44:4237-4246
- 12 杜之渝, 郑晴, 张大勇, 等. 角膜 Bowman' S 层功能的研究. *中国实用眼科杂志*, 2002; 20 (10): 754-757
- 13 Durrie DS, Kezirian GM. Femtosecond laser versus mechanical keratome flaps in wavefront-guided laser in situ keratomileusis: prospective contralateral eye study. *J Cataract Refract Surg*, 2005;31(1): 120-6
- 14 Dawson DG, Kramer TR, Grossniklaus HE, et al. Histologic, ultrastructural, and immunofluorescent evaluation of human laser-assisted in situ keratomileusis corneal wounds. *Arch Ophthalmol*, 2005;123(6):741-56
- 15 Wang MY, Maloney RK. Epithelial ingrowth after laser in situ keratomileusis. *Am J Ophthalmol*, 2000; 129:746-751
- 16 Shah MN, Misra M, Wilhelmus KR, et al. Diffuse lamellar keratitis associated with epithelial defects after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg*, 2000; 26:1312-1318
- 17 Tumbocon JAJ, Paul R, Slomovic A, et al. Late Traumatic Displacement of Laser In Situ Keratomileusis Flaps. *Cornea*, 2003; 22 (1): 66-69
- 18 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(7):1405-11
- 19 Kaya V, Oncel B, Sivrikaya H, et al. Prospective, paired comparison of laser in situ keratomileusis and laser epithelial keratomileusis for myopia less than -6.00 diopters. *J Refract Surg*, 2004;20(3):223-8
- 20 Richter-Mueksch S, Kaminski S, Kuchar A, et al. Influence of laser in situ keratomileusis and laser epithelial keratectomy on patients' reading performance. *J Cataract Refract Surg*, 2005 ;31(8):1544-8
- 21 Scerrati E. Laser in situ keratomileusis vs. laser epithelial keratomileusis (LASIK vs. LASEK). *J Refract Surg*. 2001;17 (2Suppl):S219-21
- 22 Panagopoulon SI, Pallikaris IG. Wavefront customized ablations with the WASCA Asclepion workstation. *J Refract Surg*, 2001; 17:S608-612
- 23 Pallikaris IG, Kymionis, Panagopoulon SI, et al. Induced optical aberrations following formation of a laser in situ keratomileusis flap. *J Cataract Refract Surg*, 2002;28 (10):1737-1741

(收稿时间: 2006-03)