

应用 AS-OCT 对晚期圆锥患者术式指导的研究

于雨 石妍 李昕悦 张南 张弘*

哈尔滨医科大学附属第一医院眼科医院, 中国·黑龙江 150000

【摘要】探究术前病变角膜瘢痕深度与 DALK 术后未出现 DM 破裂的关系, 以及评估可能影响该手术是否出现穿孔的其他潜在术前因素, 从而实现对晚期圆锥角膜患者术式选择进行指导, 减少术中后弹力层破裂的可能性。

【关键词】圆锥角膜; 深板层角膜移植; 角膜瘢痕; 眼前段光学相干断层扫描

圆锥角膜(Keratoconus, KC)是一种进行性角膜扩张症, 其特点是角膜变形和不规则散光, 易发于年轻人, 发病率在 0.05%~0.23% 之间^[1-2]。晚期圆锥角膜会形成中央角膜瘢痕, 并发生不可逆的视力下降^[3]。目前, 对晚期 KC 的手术治疗包括穿透性角膜移植术(Penetrating keratoplasty, PK)和深板层角膜移植术(Deep anterior lamellar keratoplasty, DALK)^[4]。尽管 PK 术后视觉效果良好, 但 PK 术后移植植物存活率远低于 DALK, 此外还有难以避免的移植植物慢性失代偿和较差的远期疗效^[2]。DALK 术后可提供媲美 PK 术后的视力, 同时 DALK 保留宿主内皮减少移植排斥及严重并发症的风险, 因此 DALK 已成为首选术式^[4]。然而 DALK 手术仍会因角膜过薄或角膜瘢痕过深导致后弹力层穿孔(Descemet's Membrane, DM), 而被迫转换术式为 PK^[5]。目前临床上通常使用裂隙灯来判断 KC 患者角膜瘢痕的深度以指导术式的选择。然而, 这种方法仅对瘢痕深度进行了定性分析, 只适用于经验丰富的医师。综上, 临床上仍缺少精确判断角膜瘢痕深度的量化指标, 因此本文拟用眼前段光学相干断层扫描(Anterior segment optical coherence tomography, AS-OCT)一种新兴、无创、高分辨率和快速成像的仪器, 来对病变角膜的结构进行清晰成像, 并对瘢痕深度进行精准的定量分析, 并通过量化后的数据来对术式选择进行指导。

在本研究中, 我们分析了存在角膜瘢痕的晚期 KC 患者术前高分辨率 AS-OCT 的特点, 并利用系统所带测量工具对病变角膜进行测量, 以期找出此类患者 DALK 手术成功率及可能影响该成功率的因素。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本研究为回顾性调查研究, 收集了 2016 年 1 月到 2018 年 8 月期间, 于哈尔滨医科大学附属第一医院眼科进行角膜移植的 KC 50 眼, 男 38 眼, 女 12 眼, 平均年龄(25 ± 10)岁。

本研究遵循赫尔辛基宣言, 并经哈尔滨医科大学附属第一医院伦理委员会同意并批准(批文号: 哈医一 科研 / 文章 伦审 2020128), 所有受试者知情同意并签署知情同意书。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准: 1) Amsler-Krumeich 分级 3 级或以上的晚期 KC 患者; 2) 角膜中央或旁中央存在深基质层瘢痕存留; 3) 既往发生角膜急性水肿恢复期患者; 4) 无其他眼病, 如白内障、视网膜疾病等; 5) 无影响眼表的全身疾病, 如糖尿病等。排除标准: 1) 其他原因导致的角膜基质瘢痕, 如外伤, 感染等; 2) 曾行任何眼科手术及操作的患者。

1.3 检查仪器和检查方法

所有患者均在术前、术后进行了完整的眼科检查, 同时应用 AS-OCT 测量(RTVue, 美国 Optovue 公司; 软件版本: 2018.

0.0.14)。工作波长 830nm, 广角角膜配适镜头, 扫描宽度 6mm, 横向分辨率 15 μm。CrossLine 模式扫描: 嘱患者直视镜头中央光点, 对准圆锥椎体最高点扫描, 获得直径 6mm 的径向横断面角膜最薄处图像, 在圆锥椎体的顶点分别进行多次扫描来评估角膜结构变化, 同时观察 DM 在各区域是否完整。得到图像后使用 RTVue OCT 自带的“角膜厚度测量工具”测量, 在测量点将光标垂直于角膜表面放置, 分别将角膜瘢痕深度、剩余基质厚度和最小角膜厚度测量三次并取平均值, 同时观察所有患者角膜移植术前 AS-OCT 图像, 并记录 DM 层情况。观察和测量由一位经验丰富的技师操作。

1.4 手术方法

手术由一位经验丰富、操作熟练的医师完成。所有患者不论角膜条件如何, 均先尝试行 DALK。制备新鲜角膜植片以备术中 DM 穿孔时改做 PK。5 只眼在手工剥离过程中出现大穿孔转为 PK。手术均在局麻下进行。

进行 DALK 时, 首先使用 Anwar 提出的大气泡技术进行深基质层分离^[6], 依据病变范围用 7.25~8.25mm 环钻确定植床范围, 做 3/4 角膜厚度的钻切, 基质内注入空气, 于显微镜下见白色边界半透明圆盘, 表明大气泡形成。去除浅层基质, 余下基质小切口注入粘弹剂交换空气, 四分法去除残余基质, 暴露 DM。

若大气泡形成失败, 则用 45 度板层刀徒手剖切。去除 1/2 厚度的基质, 由于瘢痕处角膜较薄, 去除深部基质时从周围向中心分离, 同时避免形成不规则移植植物-受体界面。尽量去除全部瘢痕组织暴露 DM, 若瘢痕致密难以分离, 且范围小位于非瞳孔中央区, 可残留薄层瘢痕, 避免强行分离导致 DM 破裂。分离过程中可向残余的基质层间注水使剩余角膜基质纤维水肿, 利于分辨和剥除。若剥离中出现微穿孔, 则向前房注入空气, 起填塞作用减少房水流出, 同时保持较低压力防止穿孔扩大。若出现大穿孔, 则将术式转为 PK。

所有供体植片均由我院眼库提供, DALK 使用比植床直径大 0.25mm 植片; PK 则使用大 0.5mm 的全层植片。采用 10-0 缝线间断缝合 16 针。术后所有患者均局部使用类固醇, 抗生素和无防腐剂的人工泪液。

1.5 统计学分析方法

数据应用 SAS9.3 统计学软件进行数据处理分析。将穿孔眼与非穿孔眼术前相关指标进行比较。定量变量满足方差齐性假定时, 采用 t 检验; 定量变量不满足方差齐性假定时, 采用 Satterthwaite t 检验; 定性变量组间比较采用卡方检验, 当频数较少不满足卡方检验应用条件时, 采用 Fisher 确切概率法。

2 结果

本研究纳入的 50 例深部基质瘢痕晚期 KC 患者, 均先接受 DALK 治疗。患者平均年龄(25 ± 10)岁, 其中男性 38 人, 女

性12人,平均随访时间(18±6)月。其中5只眼术式转换为PK,其余45只眼的DALK是通过大气泡法和手工逐层解剖完成的,DALK手术的成功率为90%,所有患者术中情况良好均未出现其他并发症。5例转为PK术的患者中,有2眼术前即可观察到DM的破裂,如图1所示,但另外3眼并未查出明显DM缺陷,如图2所示。表1是对角膜瘢痕深度、最小角膜厚度等可能对DM是否穿孔有预测作用的量化指标进行分析。

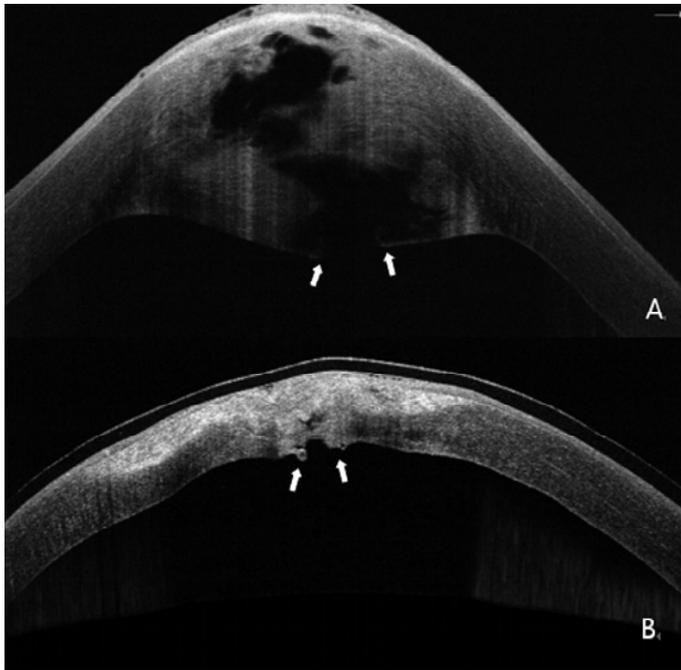


图1 A示急性圆锥角膜图像,后弹力层破裂,基质胶原片层分离,大量液体填充出现基质水肿,并形成上皮水肿,箭头表示断裂、卷曲的后弹力层末端;B示一个月后角膜水肿愈合后AS-OCT图像,箭头表示断裂、卷曲未完全愈合的后弹力层末端。

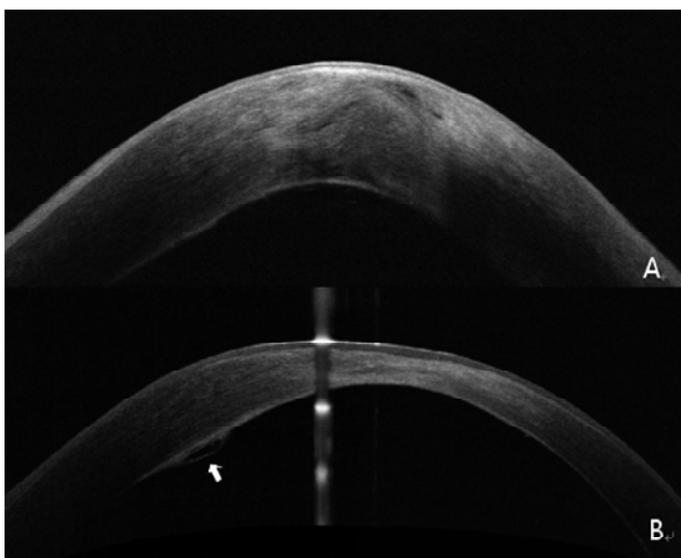


图2 A示急性圆锥角膜,基质角膜片层分离,出现基质水肿,但在水肿区域多次扫描,未观察到明显后弹力层破裂区域;B示一月后角膜水肿愈合后AS-OCT图像,箭头指示后弹力层局部脱离。

结果展示在表1和2,绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估中央角膜瘢痕对术中DM是否出现大穿孔预测的价值,ROC的曲

线下面积(AUC)为0.932,95%CI(-0.037,-0.001),具有良好的预测价值。其中中央角膜瘢痕的Cut-off值为329 μm,即当角膜瘢痕深度超过329 μm时建议使用PK,角膜瘢痕深度小于329 μm时建议使用DALK。

表1 术前影响DM穿孔的因素及其与非穿孔眼的差异(n=50)

	非穿孔眼	穿孔眼	t/ t'	P值
年龄, mean±SD	26.68±11.76	23.10±7.58	t=0.87	0.3922
性别, F/M	11/34	1/4	-	0.6550★
瘢痕深度, mean±SD	148.36±104.58	352.00±104.24	t=-3.61	0.0028*
剩余基质厚度, mean±SD	136.45±69.60	52.20±79.45	t=2.15	0.0492*
最小角膜厚度, mean±SD	306.64±111.32	422.00±59.26	t'=-2.15	0.0492*

★Fisher确切概率法;其余用t检验或Satterthwaite t检验。
*表示P<0.05。

表2 单因素logistic回归分析结果

因素	回归系数(95%CI)	P值	AUC★	Cut-off值	灵敏度	特异度
瘢痕深度	-0.019(-0.037, -0.001)	0.0188*	0.932	329	0.8	0.91
剩余基质厚度	0.702(-1.2619, 2.667)	0.4834	0.989	181	0.8	0.91
最小角膜厚度	-0.012(-0.027, 0.003)	0.1029	0.864	355	1	0.73

★AUC, 曲线下面积。*表示P<0.05

3 讨论

DALK手术是KC的首选术式,然而最有经验的术者手术成功率也难以达到100%。既往研究表明DALK治疗晚期KC的成功率约为77.5%~89%^[8]。因此,若术前能依据定量指标对术式选择进行指导,将对术前沟通及植片新鲜程度的选择具有重要临床意义。回顾分析发现导致DALK失败的原因除了术前即存在的DM破裂外,中央角膜瘢痕过深和剩余基质过薄也是导致其失败的重要因素。本研究评估了可能影响DM穿孔的术前参数,研究发现中央角膜瘢痕深度、剩余基质厚度和最小角膜厚度等因素在穿孔眼和非穿孔眼中均存在统计学差异。单因素Logistic回归分析确定中央角膜瘢痕深度可作为术中DM是否出现穿孔的有效定量预测指标,灵敏度(80.0%)和特异度(90.1%),AUC值为0.932(回归系数为:-0.019,95%CI:-0.037,-0.001)在良好的诊断范围内。同时中央角膜瘢痕的Cut-off值为329 μm,即当角膜瘢痕深度超过329 μm时建议使用PK,小于329 μm时建议使用DALK。

急性圆锥是由DM层和内皮层破裂导致房水流入,以致角膜基质和上皮出现急性水肿所引起,但其确切的发病机制尚不完全清楚。据Esteban等人统计,约3%的KC患者会出现急性圆锥^[9],急性角膜水肿通常是自限性的,DM破裂后会因其生物力学原因出现回缩和盘绕^[10],在愈合阶段DM层会重新附着。但这一过程中通常会留下无DM层附着的缝隙,只有角膜内皮在该区域进行迁移才能阻断房水流入使角膜水肿消退。Stone等人的研究显示,内皮细胞在DM破裂区迁移并愈合,甚至形成新的DM^[10]。内皮细胞的迁移是DALK成功应用于角膜穿孔治疗的关键因素^[11]。Ramamurthi等人的研究提出了一种名为MoDALK治疗急性圆锥

角膜水肿愈合后的KC患者,并证明该手术技术是安全和有效的^[12]。Carlos等人的研究表明,DM在角膜创伤、感染以及手术损伤后再生的潜力有限^[13],即使重新形成连续的内皮,也不能使回缩和盘绕的DM破裂边缘修复^[14]。基于以上两项研究我们推测先前出现过角膜水肿的圆锥角膜患者后弹力层仍存在未完全修复的可能,因此对此类患者进行DALK是具有挑战性的。并且水肿消退后角膜出现深部基质瘢痕,也显著增加了术中DM穿孔的风险。

后弹力层的延展性比全基质层更小,因此在急性圆锥角膜时可能会因角膜受到拉伸而断裂。Basu等人^[15]提出急性圆锥角膜水肿愈合后DM大体上呈现为三种状态:DM断裂且断裂末端回缩卷曲,DM断裂且断裂末端平坦和DM分离无断裂。我们也观察到了相应DM形态,如图1,2中白色箭头所示,后弹力层沿着受损边缘回缩和盘绕,与附着的基质分离,在前房形成凸起的边缘或线样的改变。本研究中10眼存在急性圆锥角膜病史,其中5例成功进行DALK急性KC患者,角膜水肿愈合后,经AS-OCT多角度扫描未观察到DM缺损,也未出现DM大范围脱离(如图2)。其余出现DM大穿孔而术式被迫转为PK的5例患者中,2眼可以用AS-OCT观察到后弹力层破裂符合Basu等人描述的DM断裂状态,3眼即使在术前仔细检测也没有观察到以上缺损,但术中发现由于瘢痕过于致密,难以将深基质与DM分离,在术中手工逐层剥离时出现大穿孔。这3例患者应用术前AS-OCT未观察到DM破裂,所以使用Basu等人提出的通过AS-OCT观察到的三种DM状态来定性预测术式,虽然对部分病例有效但却不能涵盖全部临床情况。此外,临床上通常采用的裂隙灯生物显微镜来判断瘢痕累及深度,也属于定性分析,主要依靠医师的临床经验,不能广泛使用。迄今为止,国内尚无对存在角膜中央基质瘢痕的圆锥角膜眼DALK术中大穿孔的根本原因进行分析的研究。本研究提出的使用AS-OCT术前测量中央角膜基质瘢痕深度对术式选择进行预测,通过精准测量进行定量分析,为临床提供了一些指导。

我们的研究存在一定局限性,1)由于我们只对晚期患者进行研究,患者数目相对较少,如Feizi等人^[8]研究了227眼圆锥角膜,与之相比我们仍需扩充样本量,这将是我们的课题组对本实验进一步研究的一个必要过程;2)尽管我们经过多次扫描并取平均值来确定瘢痕最深处和角膜最薄点,但扫描得到的OCT图像上显示的仍然是某一截面,而不能覆盖整个瘢痕区域,所以无法精确到瘢痕最深点,只能尽量接近。但这是目前国内首次对DALK术式选择的预测性研究,我们发现中央角膜瘢痕深度是手术成功的良好预测指标,对临床具有一定的指导意义。

参考文献:

- [1]Mendes JF, Monteiro T. A peaked cornea[J]. BMJ, 2017, 357: j1461.
- [2]史伟云,高华,李莹.努力规范我国圆锥角膜的临床诊疗工作[J].中华眼科杂志,2019,(06):401-404.
- [3]Baradaran-Rafi A, Eslani M, Sadoughi MM, et al. Anwar versus Melles deep anterior lamellar keratoplasty for keratoconus: A prospective randomized clinical trial[J]. Ophthalmology, 2013, 120: 252-259.
- [4]Keane M, Coster D, Ziaei M et al. Deep anterior lamellar keratoplasty versus penetrating keratoplasty for treating keratoconus[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2014, Jul 22;7(7).
- [5]Tan DT, Dart J K, Holland EJ et al. Corneal transplantation[J]. Lancet, 2012, 379: 1749-61.
- [6]Melles GR, Remeijer L, Geerards AJ, et al. A quick surgical technique for deep, anterior lamellar keratoplasty using visco-dissection[J]. Cornea, 2000, 19: 427-432.
- [7]Mohammed A, Klaus DT. Big-bubble technique to bare Descemet's membrane in anterior lamellar keratoplasty[J]. Cataract Refract Surg, 2002, 28: 398-403.
- [8]Sepehr F, Mohammad AJ, Bahareh K. Effect of Keratoconus Severity on Clinical Outcomes After Deep Anterior Lamellar Keratoplasty[J]. Am. J. Ophthalmol, 2019, 202: 15-22.
- [9]Fuentes E, Sandali O, El SM et al. Anatomic Predictive Factors of Acute Corneal Hydrops in Keratoconus: An Optical Coherence Tomography Study[J]. Ophthalmology, 2015, 122: 1653-9.
- [10]Stone DL, Kenyon KR, Stark WJ. Ultrastructure of keratoconus with healed hydrops[J]. Am. J. Ophthalmol, 1976, 82: 450-8.
- [11]Bhatt PR, Lim LT, Ramaesh K. Therapeutic deep lamellar keratoplasty for corneal perforations[J]. Eye (Lond), 2007, 21: 1168-73.
- [12]Ramamurthi S, Ramaesh K. Surgical management of healed hydrops: a novel modification of deep anterior lamellar keratoplasty[J]. Cornea, 2011, 30: 180-3.
- [13]Rodrigo CO, Steven EW. Descemet's membrane development, structure, function and regeneration[J]. Exp. Eye Res, 2020, 197: 108090.
- [14]Waring GO, Laibson PR, Rodrigues MM. Clinical and pathologic alterations of Descemet's membrane: with emphasis on endothelial metaplasia[J]. Surv Ophthalmol, 1974, 18: 325-68.
- [15]Basu S, Vaddavalli PK, Vemuganti GK et al. Anterior segment optical coherence tomography features of acute corneal hydrops[J]. Cornea, 2012, 31: 479-85.