

中文翻译版

圆锥角膜与角膜膨隆

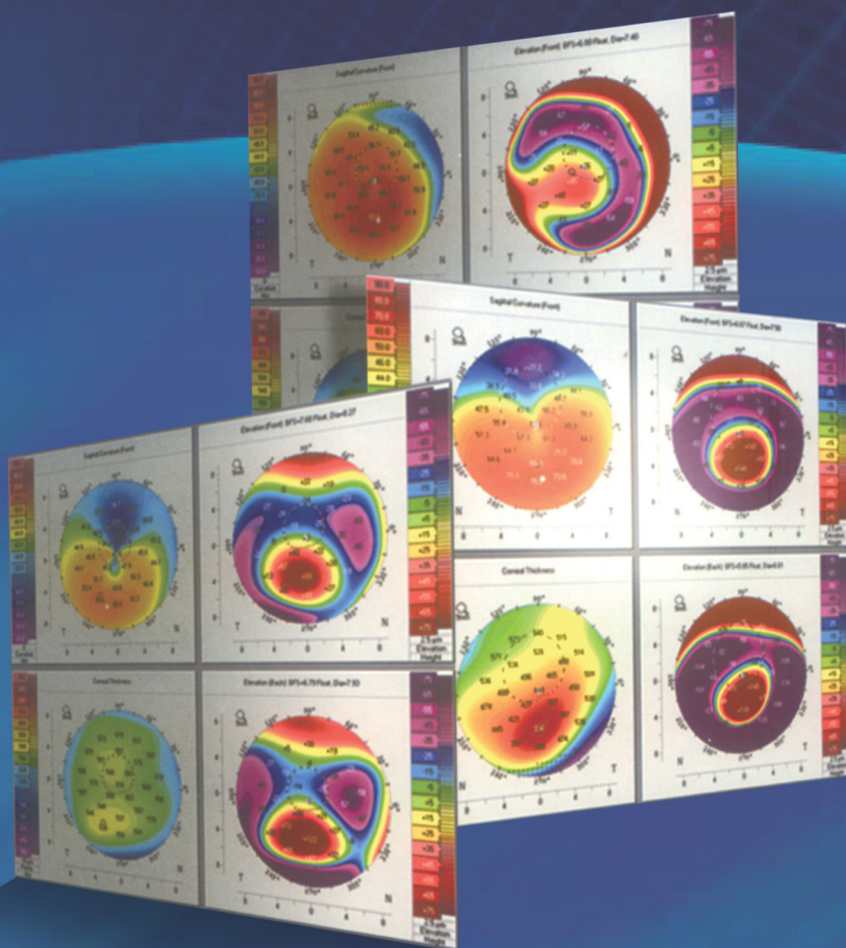
——预防、诊断和处理

Keratoconus & Keratoectasia

Prevention, Diagnosis, and Treatment

主编 王明旭

主译 王小兵



科学出版社

中文翻译版

圆锥角膜与角膜膨隆

——预防、诊断和处理

Keratoconus & Keratoectasia

Prevention, Diagnosis, and Treatment

主 编 王明旭

主 译 王小兵

副主译 齐 颖 李雪非 钟兴武 接 英

译 者 (按姓氏汉语拼音排序)

接 英 首都医科大学附属北京同仁医院眼科中心

李 婧 首都医科大学附属北京同仁医院眼科中心

李仕明 首都医科大学附属北京同仁医院眼科中心

李雪非 首都医科大学附属北京同仁医院眼科中心

牟大鹏 首都医科大学附属北京同仁医院眼科中心

齐 颖 首都医科大学附属北京同仁医院眼科中心

石 雷 美国田纳西大学

王明旭 美国田纳西州王氏视觉中心

王小兵 首都医科大学附属北京同仁医院眼科中心

钟兴武 中山大学中山眼科中心

科 学 出 版 社

北 京

图字:01-2012-1835 号

内 容 简 介

圆锥角膜和角膜膨隆是严重影响视力的眼病,随着角膜屈光手术的增多和诊断技术的提高,这类疾病的临床出现率越来越高,已成为眼科的研究热点之一。而新的诊断及处理方法已经使医师可以更早和更为有效地处理这类疾病,推迟(甚至避免)手术治疗。本书针对此类疾病,系统全面地介绍了与临床相关的各项基本内容和前沿技术,包括角膜基本特性、圆锥角膜和角膜膨隆的临床特点、诊断技术、治疗技术。其中涉及的角膜生物力学测量分析、角膜上皮地形图、红外摄影验光普查、准分子激光治疗、新型交联术等技术更是十分前沿,为诊断和治疗提供了崭新的视野。

本书对于临床医师提高认识、诊断和处理此类疾病的水平具有直接的指导价值,适合眼科医师、视光师及相关专业研究生阅读,对于患者认识此类疾病也有很好的参考价值。

图书在版编目(CIP)数据

圆锥角膜与角膜膨隆:预防、诊断和处理 / (美)王明旭(Wang)主编;王小兵译. —北京:科学出版社,2012. 5

书名原文:Keratoconus & Keratoectasia;Prevention,Diagnosis,and Treatment
ISBN 978-7-03-034210-2

I. 圆… II. ①王… ②王… III. ①角膜疾病-预防 ②角膜疾病-诊疗
IV. R772. 2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2012)第 083642 号

责任编辑:戚东桂 肖 锋 / 责任校对:李 影

责任印制:刘士平 / 封面设计:范璧合

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

The original English language work has been published by SLACK ,
INC. Thorofare, New Jersey, U. S. A. Copyright © 2010. All rights reserved.

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

北京天时彩色印刷有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2012 年 5 月第 一 版 开本:787×1094 1/16

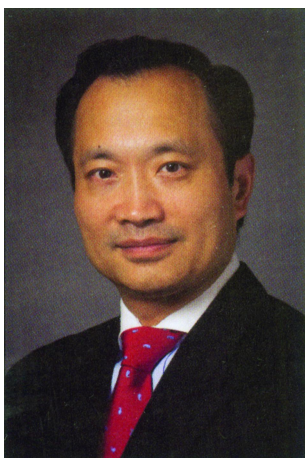
2012 年 5 月第一次印刷 印张:11 1/2

字数:252 000

定价:148.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

主 编 介 绍



王明旭, 医学、物理学双博士(MD, PhD), 美国田纳西大学眼科教授, 美国田纳西州纳什维尔市圣汤马斯医院(Saint Thomas Hospital)眼外科主治医师, 田纳西州纳什维尔市王明旭眼科中心(Wang Vision Institute)主任, 中国上海爱尔眼科医院股东和国际院长。

毕业于中国科技大学, 获激光化学物理专业学士学位; 赴美在马里兰大学获得激光光谱学物理博士学位(激光光谱和原子碰撞动力学)。在马萨诸塞州波士顿市的麻省理工学院做完博士后以后, 在哈佛大学和麻省理工学院获得医学博士学位(MD), 并获得特级优等生的荣誉(magna cum laude), 其毕业论文获得了哈佛医学院和麻省理工学院最佳毕业论文奖(award for the best graduation thesis)。就读期间, 获得该校的 Harold Lampert 生物医学杰出研究奖。而后, 在世界著名的宾西法尼亚州费城的威尔士眼科医院(Wills Eye Hospital)做住院医师(residency)和眼基因及分子生物学研究员。接着, 在佛罗里达迈阿密大学医学院巴斯康帕尔默眼科医院(Bascom Palmer Eye Institute)接受角膜眼外疾病及屈光手术专科训练(fellowship)。1997年, 被田纳西州纳什维尔市范德比尔特大学聘请, 在该医学院眼科创建了激光眼科中心, 成为该中心第一任主任。2002年, 开始私营执业, 创建了王明旭眼科中心(Wang Vision Institute)和王明旭视力重建慈善基金会(Wang Foundation for Sight Restoration, www.wangfoundation.com)。

在激光物理学和物理化学方向的研究生涯为 1982~1987 年。他以第一作者的身份在物理界著名的杂志《物理学评论 A》(*Physical Review A*)上发表了十余篇论文, 描述了他和 John Weiner 教授一起创建的一种新颖的原子物理实验手段——钠原子间的多普勒速度选择联合电离过程。1987 年, 在哈佛大学和麻省理工学院期间开始分子生物学的研究, 在世界著名科学杂志《自然》上以第一作者的身份发表了有关他和 George Church 教授共同研究出的一种新的分子生物技术的文章, 以探测体内 DNA 和蛋白质间的相互作用和基因表达的调节。在美国哈佛大学和麻省理工学院完成医学博士(特级优等生)后工作, 在威尔士眼科医院和巴斯康帕尔默眼科医院开始了眼科领域的研究, 主攻眼科遗传学、角膜伤口愈合及角膜地形图。在角膜伤口愈合领域做出了独创性贡献, 他和

Scheffer Tseng 教授发表了第一篇关于羊膜移植减少角膜瘢痕和角膜基质细胞凋亡的论文。获得若干项美国专利,其中包括羊膜角膜接触镜,并且成功地制作出世界上第一个模型。他是美国食品和药物管理局(FDA)眼科设备委员会委员,并在1999年美国FDA全国LASIK手术临床结果验证总结中任首席专家;成为在世界上第一位对新型角膜地形图技术(三维角膜地形图 AstraMax)开展大规模临床研究的眼科医生;是美国第一位将新一代高频率激光运用于LASIK术后并发症治疗的医师,并成为全美ABC国家电视台电视节目“彻底改变”(Extreme Makeover)中所指定的LASIK手术医师;成功地完成了世界上第一例飞秒激光人工角膜移植手术。

2003年,获得美国眼科学会成就奖。他的科研获得了美国国立卫生研究院(NIH)的RO1科研基金。他还获得Fight For Sight Grant-in-aid、视觉研究协会(ARVO)劳伦斯奖及范德比尔特大学杰出研究员奖。

编写出版的著作包括《角膜遗传病学分子生物学研究》(2003年由美国眼科学会出版)、《角膜地形图——波前时代的临床应用》(2006年由美国SLACK出版社出版)、《不规则散光的诊断和治疗》(2008年由SLACK出版社出版)、《圆锥角膜和角膜膨隆》(2010年由SLACK出版社出版)。担任多种眼科期刊的审稿工作,包括《美国眼科杂志》、《角膜》、《白内障和屈光手术杂志》、《屈光手术杂志》、《基因组》、《眼科和视觉科学研究》。

2005年8月,做了中国首例全激光无刀片飞秒LASIK,并任中国爱尔医院系统屈光中心主任,以及上海爱尔眼科医院股东、国际院长。爱尔眼科医院是目前中国最大的私立眼科医院集团,在中国拥有10%的屈光手术量。2007年,创立了田纳西州第一个华人商会。在商会的努力协调和帮助下,田纳西州在全美各州进出口增长速度排名中列为第一名。

2003年,创建了一个非营利性的501c(3)慈善机构——王明旭视力重建慈善基金会。该基金会免费为患有严重角膜损伤的病人进行新型的眼重建手术,以帮助其恢复视力。一年一次的“眼球舞会”是基金会有一个主要的筹款活动。迄今为止,该基金会已为来自美国40多个州及世界55个国家的严重角膜性失明的病人做了免费手术,并使他们重见光明。

CONTRIBUTING AUTHORS

Ashkan M. Abbey, MD (Chapter 1)
Bascom Palmer Laser Vision Center
Miami, FL

Athiya Agarwal, MD, DO (Chapter 13)
Dr. Agarwal's Eye Hospital
Chennai, India

Amar Agarwal, MS, FRCS, FRCOphth (Chapter 13)
Dr. Agarwal's Eye Hospital
Chennai, India

Noel Alpíns, FRANZCO, FRCOphth, FACS (Chapter 14)
New Vision Clinics
Cheltenham, Australia

Renato Ambrósio Jr, MD, PhD (Chapter 2)
Pontific Catholic University
Instituto de Olhos
Corneal Tomography and Biomechanics Study Group
Rio de Janeiro, Brazil

Timothy J. Archer, MA(Oxon), DipCompSci(Cantab) (Chapter 8)
London Vision Clinic
London, United Kingdom

Michael W. Belin, MD, FACS (Chapter 3)
Cornea Consultants of Albany
Albany Medical College
Albany, NY

Brian Boxer Wachler, MD (Chapter 16)
Boxler Wachler Vision Institute
Los Angeles, CA

Xiangjun Chen, MD (Chapter 15)
SynsLaser Kirurgi
Oslo, Norway

Ying-Ling Ann Chen, PhD (Chapter 10)
University of Tennessee Space Institute
Tullahoma, TN

Dale P. Devore, PhD (Chapter 18)
DV Consulting
Chelmsford, MA

Bruce DeWolfson, PhD (Chapter 18)
Euclid Systems Corporation
Herndon, VA

Thomas J. Dingle, MD (Chapter 9)
Pepose Vision Institute
Columbus, OH

William J. Dupps Jr, MD, PhD (Chapter 2)
Cole Eye Institute
The Cleveland Clinic Foundation
Cleveland, OH

Richard A. Eiferman, MD, FACS (Chapter 18)
University of Louisville
Louisville, KY

Marine Gobbe, MST(Optom), PhD (Chapter 8)
London Vision Clinic
London, United Kingdom

Arun C. Gulani, MD (Chapter 14)
Gulani Vision Institute
Jacksonville, FL

Shawna L. Hill, OD, FAAO (Chapter 12)
Wang Vision Institute
Nashville, TN

Soosan Jacob, MS, FRCS, Dip NB (Chapter 13)
Dr. Agarwal's Eye Hospital
Chennai, India

Mirko R. Jankov II, MD, PhD (Chapter 17)
Milos Eye Hospital
Belgrade, Serbia and Montenegro

Stephen S. Khachikian, MD (Chapter 3)
Black Hills Regional Eye Institute,
Rapid City, SD
Albany Medical College
Albany NY

Stephen D. Klyce, PhD (Chapter 6)
Mount Sinai School of Medicine
Port Washington, NY

Ronald R. Krueger, MD, MSE (Chapter 17)
Cole Eye Institute
The Cleveland Clinic Foundation
Cleveland, OH

Dhivya Ashok Kumar, MD (Chapter 13)
Dr. Agarwal's Eye Hospital
Chennai, India

James W. L. Lewis, PhD (Chapter 10)
University of Tennessee Space Institute
Tullahoma, TN

Lee T. Nordan, MD (Chapter 14)
Eye Care Center
Carlsbad, CA

Jay S. Pepose, MD, PhD (Chapter 9)
Pepose Vision Institute
Chesterfield, MO

Konrad Pesudovs, OD, PhD (Chapter 11)
Flinders Medical Centre
Bedford, South Australia

Gaurav Prakash, MD (Chapter 13)
Dr. Agarwal's Eye Hospital
Chennai, India

Mujtaba A. Qazi, MD (Chapter 9)
Pepose Vision Institute
Chesterfield, MO

J. Bradley Randleman, MD (Chapters 4 & 5)
The Emory Eye Center
Atlanta, GA

*Dan Z. Reinstein, MD, MA(Cantab), FRCSC, FRCOphth
(Chapter 8)*
London Vision Clinic
London, United Kingdom

Karolinne Maia Rocha, MD, PhD (Chapter 17)
Cole Eye Institute
The Cleveland Clinic Foundation
Cleveland, OH

Marcella Q. Salomão, MD (Chapter 2)
Rio de Janeiro, Brazil

Lei Shi, MS (Chapter 10)
University of Tennessee Space Institute
Tullahoma, TN

Leopoldo Spadea, MD (Chapters 13 & 18)
Rome, Italy

Jason E. Stahl, MD (Chapter 16)
Durrie Vision, P.A.
Overland Park, KS

George Stamatelatos, BScOptom (Chapter 14)
New Vision Clinics
Cheltenham, Australia

Charles Wm. Stewart, OD (Chapters 13 & 18)
EyeMedis
La Quinta, CA

Aleksandar Stojanovic, MD (Chapter 15)
SynsLaser Kirurgi
Tromsø, Norway

Dora Sztipanovits, MS, OD (Chapter 7)
Wang Vision Institute
Nashville, TN

William B. Trattler, MD (Chapter 16)
Center For Excellence In Eye Care
Miami, FL

George O. Waring IV, MD (Chapter 16)
Private Practice
Emory University School of Medicine
Atlanta, GA

Sonia H. Yoo, MD (Chapter 1)
University of Miami Miller School of Medicine
Bascom Palmer Laser Vision Center
Miami, FL

Geunyoung Yoon, PhD (Chapter 9)
University of Rochester
Rochester, NY

献 辞

谨以此书献给我亲爱的朋友 Gene Angle 和 Wallace Rasmussen。他们虽已与世长辞,其奉献精神却令人难忘。感谢他们贡献给了我们 501c(3)王明旭视力重建慈善基金会(Wang Foundation for Sight Restoration)长期永久的精神和物质遗产。基金会目前已免费帮助来自美国 40 余个州及世界 55 个国家的盲人重见光明。

Gene 和 Wallace,我们想念你们!

王明旭
2010 年于美国

致 谢

我衷心地感谢此书的合著者 Dr. Tracy Swartz, 感谢她的努力工作和无私奉献。没有 Tracy, 这本书是不可能完成的。

我要感谢王氏视觉中心和王氏基金会的成员: Dr. Helen Boerman、Dr. Shawna Hill、Dr. Tracy Winton 和 Dr. Dora Sztipanovitz; 我们的工作人员: Leona Walthorn、Suzanne Gentry 和我的个人助理 Lisa Flores, 以及王氏视觉中心整个团队和所有我们的 501c(3) 慈善机构——王明旭视力重建慈善基金会董事会成员: Charles Grummon、Kim Campbell、Maclin Davis、Barry Doston、Mark Hilliard、Monty Landford 和 Shirley Zeitlin; 我们 2008 EyeBall 联合主席 Ted Welch 和 Colleen Conway-Welch; 之前的 EyeBall 主席和董事会成员: Dr. Robert Frist、Priscilla Garcia、Polly Nichols 和 Mary Beth Thomas; EyeBall 办事员 Alanna Napier, 以及田纳西州前州长 Dr. Winfield Dunn 和夫人 Mrs. Betty Dunn。

我非常幸运地从许多优秀的老师那里学到了很多知识, 我非常感激他们, 他们是 Dr. John Weiner 教授——我的博士生导师(物理化学和激光光谱学); Dr. George Church 教授——我在哈佛大学和麻省理工学院的医学博士生导师。我在宾西法尼亚州费城的威尔士眼科医院完成了住院医师培训和眼基因学博士后, 感谢 Dr. Larry Donoso 和 William Tasman 教授; 我在佛罗里达迈阿密巴斯康帕尔默眼科医院完成了角膜专科、外眼疾病和屈光手术培训, 感谢 Dr. Richard Foster、Dr. William Culbertson、Dr. Scheffer Tseng、Dr. Khalil Hanna、Dr. Carol Karp、Dr. Stephen Pflugfelder、Dr. Andrew Huang、Dr. Eduardo Alfonso 和 Dr. Lori Ventura; 感谢田纳西州首府纳什维尔市范德堡大学的眼科教授: Dr. Dennis O'Day、Dr. James Elliott、Dr. Donald Gass、Dr. Harry Jacobson, 在这里, 我开始了我的角膜屈光手术专科生涯; 感谢田纳西大学教授和系主任: Dr. Barrett Haik、Dr. Peter Netland、Dr. Natalie Kerr、Dr. Thomas Gettelfinger、Dr. James Freeman、Dr. Spencer Thornton 和 Ms. Linda Garceaux-Luis。

我要感谢我在世界各地的同事, 我从他们那里学到了非常多的知识, 他们是 Dr. Aleksandar Stonjovic、Dr. Giuseppe D'ippolito、Dr. Steve Klyce、Dr. Peter Arrowsmith、Dr. Mark Bearman、Dr. Steve Dell、Dr. David Chang、Dr. Marguerite McDonald、Dr. Dan Durrie、Dr. Doug Kock、Dr. Steve Brint、Dr. Steve Slade、Dr. George Waring、Dr. Doyle Stulting、Dr. William Trattler、Dr.

Eric Donenfeld、Dr. Richard Lindstrom、Dr. Peter Hersh、Dr. Mitch Jackson、Dr. Lee Nordan、Dr. Ralph Chu、Dr. John Vukich、Dr. Jack Holladay、Dr. John Doane、Dr. Terry Kim、Dr. Keith Walters、Dr. Karl Stonecipher、Dr. Brian Boxer Wachler、Dr. Terrence O'Brien、Dr. Jay Pepose、Dr. Arun Gulani、Dr. Guy Guzarín、Dr. Deborah Distefano、Dr. Noel Alpíns。我要感谢我本地的同事 Dr. Stuart Shofner、Dr. Daniel Weikert、Dr. Morgan Parker、Dr. James Conrad、Dr. Gates Wayburn、Dr. Michael Green、Dr. Gary Jerkins、Dr. Paul Harrell、Dr. Jeff Horn、Dr. Sam Simon、Dr. Matt Drew、Dr. Allison Jones、Dr. Gary Radish、Dr. Bart Lynn、Dr. Scott Cranford、Dr. Anita Cranford、Dr. Michelle Sonsino、Dr. David Brown、Dr. Jeff Kegerise、Dr. Susan Kegerise、Dr. Stuart Nieber、Dr. David Shen、Dr. Greg Coley、Dr. Ginger Coley、Dr. Ron Williams、Dr. Terry Hendrickson、Dr. Stan Dickerson、Dr. Rob Szeliga 和 Dr. Chris Adams。

我也向来我中心进修的专科医生学到了很多東西。我很幸运,我有一个很好的医生团队,他们都是我这些年来的同事,包括 Dr. Shin Kang、Dr. Ilan Cohen、Dr. Uyen Tran、Dr. Walid Haddard、Dr. Mouhab Aljajeh、Dr. Keming Yu、Dr. Yangzi Jiang、Dr. Ray-Ann Lin、Dr. Lav Panchal、Dr. Lisa Martén,以及验光住院医生 Dr. David Coward 和 Dr. Tracy Winton。

这些年来,我非常高兴与中国的同事相互合作,感谢他们在本书编写中起到的特殊作用。他们是 Dr. Michael Zhou、Dr. Baosung Liu、Dr. Wei-li Li、Dr. Zu-guo Liu、Dr. Zhen-ping Zhang、Dr. Jun-wen Zhen、Dr. Shao-wei Li、Dr. Xiaobing Wang、Dr. Tong Sun、Dr. Hai-yan Li、Dr. Xiao-lu Wang、Mr. Jay Hsu 和 Mr. Bang Chen。

很多朋友从许多方面对本书的出版给予了帮助,包括 Carlos Gonzalez、Eliud Trevino、Aida Hughes、Peng Liang、Xiao-dong Wang、John Wang、Vivien Wang、Rong Yang、Qiang Wu、David Lin、John Ma、Brandon Lin、Darrell Denson、Todd Napier、Jakie Cook、Li-li Shu、Lihui Marcin、Dr. John Dayani 和 Mrs. Libby Dayani、Dr. Leonard Madu、Howard Gentry 和 Sharon Gentry。

最后,我想感谢我的家人对我的无私关爱与支持:我的妻子薛晔佳、我的父亲王振生教授、我的母亲许阿莲教授、我的弟弟王明宇教授、我的儿子 Dennis Wang、我的干妈 June Rudolph 和我的干爸 Misha Bartnovsky。

原 书 序

最近几年,圆锥角膜疾病重新受到重视,主要因素有以下三点:

1. 在屈光性角膜手术时代,出现了新的非单纯遗传性的圆锥角膜疾病。
2. 更加先进和敏感的诊断和成像设备带来了更早期的诊断。
3. 新发现的较有前途的对圆锥角膜疾病的治疗方法,包括角膜基质环和紫外光交联治疗。

本书第一次试图去全面审视这一疾病,了解其病因和病理生理学,以及所有现有的治疗手段的发展状况。这一新书的目的是让眼科医生、视光师和研究人员对这种当今眼科领域日显重要的眼科疾病进行全面审视,并提供给临床医师一本预防、诊断和治疗圆锥角膜的随身携带的重要参考书。

我们集中了这一领域的一批世界级专家编辑出版了这一全面的、配有插图的、兼顾基本病理生理知识且具有临床实践指导意义的圆锥角膜疾病教科书。我们认为这是一本好的教科书,其原因是:在这本书中,临床医生将能够找到所有的基本信息,了解目前此类疾病及其治疗方法,并帮助他们了解最近几年在这一领域所有的主要进展。本书含有的大量临床病例的描述为医生提供了有益的范例,对进一步的调查和研究提供了良好和有价值的文献参考来源。

本书一开始全面回顾了角膜的解剖、光学物理和生理结构。近年来,角膜生物力学的变化开始被人们所理解。最重要的概念是角膜强度维持着整体角膜的形状。因此,目前使用的参数(角膜厚度)实际上是一个非常粗略的近似角膜强度的参数,因为它隐含着一个假设,也就是每单位角膜厚度的强度对所有的人都是相同的,这实际上是不准确的。遗传性的圆锥角膜和非遗传性的圆锥角膜之间一个关键性的区别就是前者的角膜单位厚度强度比正常减少。在本书中,我们提供了重要的角膜生物力学强度与角膜厚度的参数(如ORA),讲述了其原理并阐明临床应用指导原则。

本书全面回顾了遗传性圆锥角膜疾病的历史、临床和流行病学及我们目前对遗传性圆锥角膜的全面理解,并提出了其诊断和治疗的临床指导方针。

然后,本书全面讨论了非遗传和后天因素引起的圆锥角膜疾病。我们讲述了在屈光角膜手术中对圆锥角膜的预防、诊断和治疗的一些关键性的概念,进一步讨论了屈光手术所可能引起的圆锥角膜和病人的术前讨论手术协议书及相关的法律问题。

最近几年,诊断圆锥角膜的影像诊断设备和技术已取得了重大的进展。我们首先回顾了用角膜地形图对圆锥角膜的诊断及其标准。然后,我们探讨了新

的诊断方式:角膜后部,重点强调了在 LASIK 时代,角膜后部变化是一个关键的问题。我们描述了角膜成像重要的新技术,包括角膜上皮的超声生物显微镜检查、波前分析(包括全眼球和角膜波前测量)、红外光成像筛查及相关光学性能评估。

近几年来,圆锥角膜的治疗有了长足的新进展。我们首先讨论了传统的非手术的治疗方式,即接触镜治疗。然后,我们回顾了层状和穿透性角膜移植技术,包括利用飞秒激光、准分子激光治疗。角膜地形图引导的治疗具有显著的临床效果,并能改善其治疗结果。其后,我们讨论了角膜基质环,探讨了其临床治疗的关键点。最后,我们讨论了圆锥角膜治疗的最新技术:紫外光交联治疗的新进展。

我们的目的是使本书成为每位从事这一类日益危害视力疾病防控工作的临床医生和研究人员的全面而必不可少的案头参考教材。

王明旭(Ming Wang),MD,PhD
于美国田纳西州纳什维尔市

译者序

圆锥角膜和角膜膨隆严重影响人类视觉,而其发病机制至今尚不完全清晰。毫无疑问,全面掌握此类疾病的最新进展对于临床预防、诊断和处理此类疾病具有重要的实用价值。

本书的主编王明旭医师是国际知名的眼科专家,在国内外顶级教育机构进行了扎实系统的学习和训练,并取得了优异的成绩。尤其是他系统地接受了物理学和医学的双重学科教育,是世界上为数不多的具有此类教育背景的眼科专家之一。这种独特的基础和背景使他能够对相关问题有更为深入准确的认识和把握,从而站在引领学科发展的前沿。比如,在波前相差引导屈光手术的热潮中,他清醒地提出了角膜地形图的价值,在对飞秒激光深刻理解和应用的基础上,成功地完成了世界上第一例飞秒激光人工角膜移植手术等。本书全面、系统、前沿,一如他的风格与视野,对临床工作有直接的参考和实用价值。

作为他的同行和好友,我很高兴受他的委托将此书译成中文出版。其他译者也都是本人的同行和好友,都是在一线从事和接触与所翻译内容相关工作的专家。希望我们的知识传递工作能够对同行和病人有所帮助,同时对于其中的不足也请予以指正。

本书的作用和价值在原书的前言和序中均已表述,因此不再赘述。为了让读者(尤其是对于此类疾病十分关心的病人)能够更好地理解和应用此书,特将容易引起歧义的相关问题予以说明。

1. 不同部分的作者对于同一问题的表述程度是不同的。这恰恰反映了目前对于此类疾病认识的前沿和现状,即总体上对问题的认识是越来越进步,但仍然不完全清晰。对不完全清晰的部分,不同专家的认识程度和角度是有所差别的,因此对包括个别概念的名称和定义等的认识都会有一定差异。

2. 学科方向的细分使得前沿工作要由不同方向的专家来完成,为反映前沿工作,本书的各章节也由不同的专家来完成。这必然伴随着每个人写作风格的差异,而不同的译者也必然使这些风格再次有所改变,相信读者对此会有自己的体会。

本书原著于2010年在美国出版,中文翻译工作与原著同步进行,中文版原计划与原著同步出版。很遗憾,由于各种原因使中文版的问世晚了一年多的时间,但幸运的是,本书目前仍不失其前沿性和系统性。

最后,向所有为本书做出贡献和努力的人员和机构表示感谢!

王小兵

2011年12月31日

原 书 前 言

我从事与圆锥角膜相关的工作已经 30 年。而今,我们对角膜生理和生物力学特性的理解超过以往,关于角膜膨隆也有了一系列的诊断设备和处理方法。作为专业工作人员,我们不仅决定哪位病人适宜采用新治疗技术,而且在病变早期诊断并教育病人。

有三类病人属于角膜膨隆性疾病。第一类病人是自然发生的圆锥角膜和角膜边缘变性,这类病人将从本书提供的大量相关知识中获益。

第二类病人具有角膜膨隆的基因趋向,并做了激光屈光手术 PRK 或 LASIK,他们成为独特的一类,被称为 LASIK 术后角膜膨隆。我个人更愿意将这一类病人称为“LASIK 术后圆锥角膜”,因为这个名称更准确地表达了潜在的问题本身。因为即使术前做了充分的评估,也无法在手术时进行诊断,或获得证据确认这个诊断。

第三类病人要少得多,他们接受了过度的角膜手术,使角膜生物力学特性降低,表现出类似角膜膨隆性疾病(如圆锥角膜)的特征。这是我称为“LASIK 术后角膜膨隆”的唯一类别的病人。我们知道,如果做的角膜瓣过深,就像 20 世纪 90 年代初期远视眼自动板层角膜成形术那样,就会造成角膜前凸。这些瓣至少要做到 $400\mu\text{m}$ 深才能有效,但即使这些病人在后来的长期随诊中,也没有发生像具有先天圆锥角膜遗传倾向的病人那样的进展性角膜膨隆。有一些高度近视(如 -20.00D)的病人手术部位很深,加上其他因素造成中央角膜前凸。这些病人真正地由角膜病变引起了角膜膨隆。

当我审视后两类病人(具有遗传倾向和手术导致的角膜强度降低)后发现,只有非常少的病人真正属于屈光手术后的角膜膨隆病人,大部分人认为其比例会低于 $1\% \sim 2\%$ 。

我认为,采用正确的术语(如“LASIK 术后的圆锥角膜”)是非常重要的,因为这样会使病人更易于理解疾病进展的自然史和时间过程。本书也进一步证实:通过诊断仪器和显微镜,无法区分自然发生和手术后发生的圆锥角膜。一旦病人诊断为圆锥角膜或角膜变性,找到治疗方法和治疗医师是一件相对容易的事情。但如果予以混淆而称之为“LASIK 术后的角膜膨隆”,病人会更倾向于找律师,而不是医师来寻求解决办法。我认为,那就会因为没有给这类重要的疾病正确地进行分类而给病人帮了倒忙。

Paolo Vinciguerra 证明,经 PTK 治疗后,病人角膜可以薄到 $200\mu\text{m}$ 而稳定多年。另外几项研究表明,具有薄角膜的年轻高度近视眼病人可以稳定十几年

而不发生角膜膨隆。我的总体感觉是,我们的诊断和治疗对这些病人没有任何不同,他们的生物力学特性也没有不同,而且也没有见到正常人群中相关疾病发生率的提高。

本书内容重要,章节涵盖的主题广泛,给读者提供了角膜膨隆性疾病最前沿的视野。本书将所有这些资料精彩地组合在一起,如果我们能够将这些知识更好地传递给医师和病人,我们处理此类病人的水平将会得到非常大的进步。

Daniel S . Durrie , MD
欧弗兰帕克,堪萨斯

目 录

第一部分	角膜的解剖、生理和物理学特性	(1)
第1章	解剖、生理和分子生物学	(1)
第2章	角膜生物力学特性的临床测量与分析	(9)
第二部分	圆锥角膜和角膜膨隆	(26)
第3章	圆锥角膜的临床特征	(26)
第4章	角膜膨隆的临床特征	(37)
第5章	角膜膨隆:术前危险因素及医疗和伦理方面的考虑	(42)
第三部分	圆锥角膜和角膜膨隆的诊断仪器	(51)
第6章	角膜地形图在圆锥角膜和角膜膨隆诊断中的应用	(51)
第7章	角膜后表面的变化	(58)
第8章	超高频数字超声测量角膜上皮形态进行角膜评价	(68)
第9章	角膜膨隆的波前像差研究	(80)
第10章	红外摄影验光普查	(89)
第11章	圆锥角膜病人的视觉功能评估	(101)
第四部分	圆锥角膜和角膜膨隆的临床处理	(107)
第12章	圆锥角膜的隐形眼镜矫正	(107)
第13章	穿透角膜移植术和板层角膜移植术	(120)
第14章	准分子激光屈光性角膜切削术治疗圆锥角膜	(129)
第15章	角膜地形图引导的准分子激光治疗	(136)
第16章	Intacs 角膜环治疗圆锥角膜和角膜膨隆	(143)
第17章	胶原交联技术	(151)
第18章	准分子激光板层角膜移植术和改进的交联术	(157)

第一部分 角膜的解剖、生理和物理学特性

第 1 章 解剖、生理和分子生物学

Ashkan M. Abbey ,MD and Sonia H. Yoo ,MD

圆锥角膜和角膜膨隆能够导致明显的角膜解剖和生理的改变,因此,了解正常角膜的解剖和生理对于其诊断和处理是必要的。

一、大体解剖和生理

角膜是眼前部透明无血管的组织,覆盖虹膜、瞳孔和前房。角膜和与之相连续的巩膜一起构成了眼球的外层。角膜和巩膜之间过渡的部分是角膜缘,是含有多能干细胞的高度血管化的部位。角膜前表面和后表面均有液体覆盖,前表面为泪膜,后表面为房水。椭圆形角膜的平均水平直径为 11.7mm,垂直直径为 10.6mm,其面积占眼球圆周总面积的 $1/6^{[1]}$ 。角膜中央最薄,到周边逐渐变厚。角膜中央厚度平均为 0.5mm,周边平均为 1mm^[2]。角膜厚度有随年龄增加的趋势。

就形状而言,中央 1/3 角膜(视区)几乎是球形的,到周边为非对称性变平。鼻上部分角膜比颞下方更加扁平。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。变薄通常累及旁中心角膜,最常见的是颞下区域,造成角膜前突(图 1-1)和近视迁移^[3]。LASIK 或者 PRK 术后的角膜扩张与圆锥角膜相似,包括进行性陡峭和变薄,导致角膜异常前突。



图 1-1 圆锥角膜侧面观,显示角膜下方前突 (Courtesy of Heidelberg Engineering ,Heidelberg ,Germany)

已经有报道,圆锥角膜瓣的大体组织病理学标本的分析中存在两种类型的圆锥形态。圆形或者“乳头样”圆锥更加常见,通常位于邻近角膜中央的鼻下象限。圆锥的直径有限,但是可以呈任何锥度。椭圆形或者下垂圆锥通常更大,位于颞下区域,更加朝向角膜周边部。该疾病更加严重的表现通常与椭圆形圆锥有关^[4]。

正常角膜的曲率随年龄而改变。在婴儿期间,角膜呈球形。在儿童期和青少年期间,发生顺规性散光。中年期又产生球形的角膜,在老年向逆规性散光发展。有趣的是,圆锥角膜通常在青春期开始发生,一直进展到中年才停止。

角膜有两个重要功能,即视觉和保护。在视觉方面,角膜作为透明组织可以允许光线透过传递到晶状体和视网膜。其透明性依赖于几个因素,包括上皮的完整性和光滑性,无血管性,基质中细胞外和细胞组分的大小和排列,其中基质中细胞外和细胞组分的大小和排列依赖于基质成分的水化、代谢和营养状态^[5]。

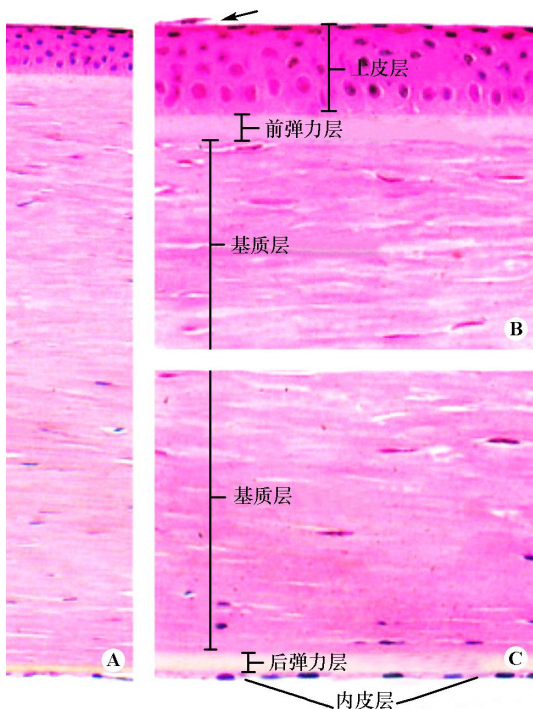


图 1-2 正常角膜组织学 (Courtesy of Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany)

此外,角膜提供了明显的屈光力,使光线恰好聚焦在视网膜上。事实上,角膜前表面和其相关的泪膜占了眼球整个 64D 屈光力中的 44D^[6]。在保护方面,角膜提供屏障作用,避免液体从顶端上皮细胞之间的紧密连接丢失,以及防止病原体通过顶端表面的跨膜黏蛋白^[2]。角膜的硬度和从有丝分裂活跃的基底上皮细胞快速再生的能力都使得其非常适合作为抵抗眼部创伤天然的生理屏障。

二、显微解剖和生理

正常角膜由 5 层组成,从前到后依次为上皮层、前弹力层、基质、后弹力层和内皮层(图 1-2)。尽管在临床表现上可以有变化,但圆锥角膜组织病理学研究的 3 个典型特征包括基质层变薄、上皮基底层铁质沉着及前弹力层破裂(图 1-3)。然而,根据疾病的严重程度,圆锥角膜可以在角膜所有层次都发生变化。激光屈光手术后的改变主要在上皮层、前弹力层和角膜基质层(图 1-4)。

(一) 上皮层

角膜上皮层由 5~7 层复层鳞状上皮细胞组成,总厚度为 $50\sim 52\mu\text{m}$ ^[7,8],其表面光滑、规则,泪膜贴附,起到完整性作用,作为屏障防止病原体侵入,以及液体和溶质丢失。圆锥角膜通常表现为中央上皮层变薄,在出现前弹力层破裂时尤其明显^[9]。关于圆锥角膜出现上皮层增厚文献中的报道存在争议,这也进一步表明该疾病可有多种临床表现^[10]。上皮层也会出现基底细胞变性、上皮破裂,以及伴随上皮内生至前弹力层,在增厚的上皮下基膜样的层次中和基底上皮细胞层之间出现颗粒,以及在基底细胞内和基底细胞间出现铁蛋白颗粒聚集^[11]。在 LASIK 术后角膜膨隆中,角膜上皮可表现出局部区域的角膜上皮形成不良或过度增生^[12]。

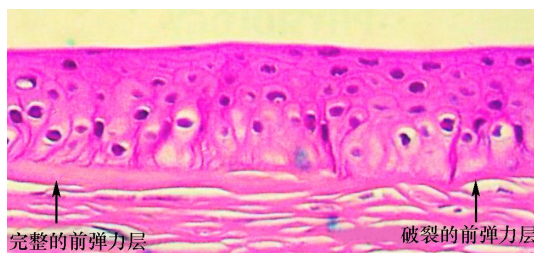


图 1-3 伴有后弹力层破裂的圆锥角膜的组织学
(Courtesy of Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany)

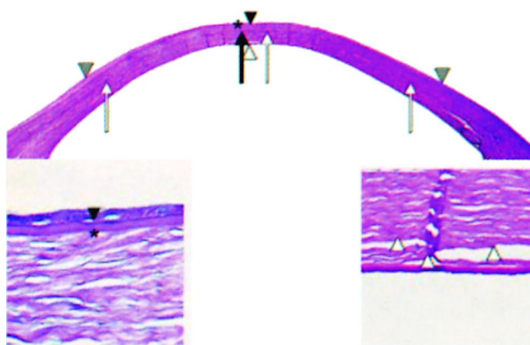


图 1-4 光学显微镜显示 LASIK 术后发生膨隆的人角膜瓣

显示出在发生膨隆的区域上方上皮增生不良(黑色箭头)及周边上皮过度增生(灰色箭头)。膨隆的区域通常有前弹力层破裂(黑色星号)及板层间裂隙增大(白色箭头),尤其是在残留基质床最后面的区域。高倍数的小图更好地显示出上皮增生不良,前弹力层破裂及板层间裂隙的增大(Courtesy of Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany)

根据细胞类型,角膜上皮可被分为 3 部分,在圆锥角膜中,共焦显微镜有助于定义每一部分特异性的改变。扁平的上皮细胞(“鳞状上皮”)组成了上皮的外 3~4 层。中度圆锥角膜这些细胞通常不会表现出任何有意义的变化。在更加严重的圆锥角膜病人中,共焦显微镜显示出被拉长或纺锤形的不规则鳞状细胞,呈螺旋状排列^[13]。纺锤形细胞是创伤愈合反应的证据,发生了相关的细胞移行^[14]。

在浅层上皮细胞下方是 1~3 层的翼状细胞,因为其从细胞体向外侧翼状的伸展而命名。如同浅层细胞,在中度圆锥角膜共焦显微镜通常并没有显示出该层细胞发生改变。在更加严重病人,翼状细胞显示出明显变大和不规则空核^[15]。

最底层由基底细胞组成,是上皮层中有丝分裂活跃的细胞。这些细胞复制分化形成上皮层的所有层次。基底细胞通过锚定复合物锚定于基膜和基质。在这个复合物中,位于基底细胞膜胞质侧的半桥粒附着于基膜,并且通过由Ⅶ型胶原组成的锚定纤维与基质相贴附。

角膜基膜是细胞外基质,位于基底细胞层下方。基底细胞分泌其组成成分,包括Ⅳ型胶原、层连蛋白和其他糖蛋白。基膜将上皮和基质分开并且为上皮的组成提供支架^[16]。

Chi 和其同事提出,圆锥角膜最早期的表现是上皮层的基底细胞层的变性改变。他们应用组织病理学观察到,随着疾病严重程度的进展,基底细胞层变性会进展,并且甚至基底细胞层会消失。在最严重的圆锥角膜病人,组织病理学表现为在异常基膜、前弹力层或者直接在前部基质上面出现 1~2 层异常的浅层上皮细胞^[17]。在圆锥角膜进展期的病人中,通过共焦显微镜显示出基底细胞核出现明显的不规则,已经证实了这些观察。在这些细胞中圆锥样改变与翼状细胞中的改变相似,包括增大及出现异常细胞核^[18]。更加严重病人也会出现暗淡的细胞边缘和模糊的外观^[19]。此外,在基底细胞中可见高反光沉积物,最可能是血铁黄素蛋白沉积^[20]。

(二) 前弹力层

前弹力膜是一层由无序排列的胶原纤维和蛋白多糖组成的无细胞的致密物,在外伤后不能再生。其向前贴附于基膜,向后与更加排列有序的前部基质相贴。其功能尚不明确,

但是许多猜测认为其在维持上皮完整性和结构中发挥重要作用,因此有助于维持角膜的屈光力。在圆锥角膜中,前弹力膜的组织病理学改变包括由上皮内生或者其下方基质胶原向前方突出填补破裂区,过碘酸雪夫染色阳性的结节及 Z 形中断,可能是由于胶原束之间的分离及网状瘢痕造成的^[11]。共焦显微镜通常不能显示该层的任何改变。然而,在与前弹力层同一层次可见浅层上皮细胞核和前基质的基质细胞核^[14],可能证实了出现该层的破裂或者伴有上皮内生或者前基质向前突出。LASIK 术后角膜膨隆也表现出在角膜膨隆区域的前弹力层的破裂^[12]。

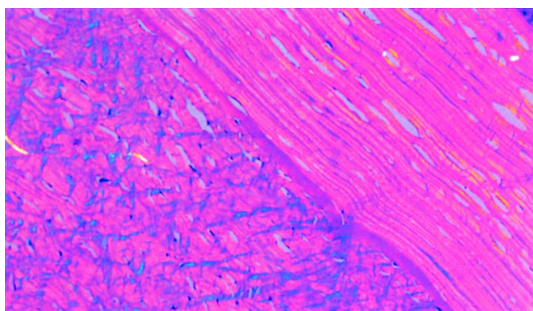


图 1-5 彩色对比偏光显微镜显示出圆锥角膜行表层角膜镜片术后的边界,正常(供体)角膜位于顶部,显示出板层结构。受体圆锥角膜位于底部(放大倍数 100)。注意,圆锥角膜板层排列不规则(Courtesy of Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany)

(三) 基质

角膜基质位于前弹力层和后弹力层之间,约占角膜厚度的 90%,主要由扁平的 I 型胶原纤维束平行排列而成,形成所谓的板层(图 1-5)。胶原纤维位于由糖蛋白和蛋白多糖组成的基质中,这些基质维持着基质细胞之间的黏附并允许营养物质和氧气的转运。蛋白多糖在胶原纤维之间空隙的调节中也发挥重要作用。

每条胶原纤维的直径为 $27 \sim 35 \text{ nm}$,每条纤维之间的距离在 $41.4 \sim 60 \text{ nm}$ ^[1,2]。

胶原纤维的直径如此之小,不能产生明显的光线散射^[23]。有人提出,如果满足以下两个条件,基质的透明性将得到维持:①胶原纤维尺寸基本均匀一致;②胶原纤维之间的距离不大于 $\lambda/2n$,其中 λ 是波长, n 是基质的屈光指数。与体内其他部位胶原纤维的定位不同,角膜板层中每条胶原纤维的直径和纤维之间的距离高度一致。这种规则排列在维持角膜形状、强度和透明性中发挥重要作用。

角膜基质中最主要的细胞类型是角膜细胞,其是成纤维细胞的一种类型或者说结缔组织中的特殊细胞。角膜细胞是一种扁平细胞,插入到板层间,其伸长的突起通常通过缝隙连接与其他的角膜细胞相互接触。角膜细胞分泌并保持胶原和蛋白多糖形成角膜基质的主体,其也能产生酶,在需要更新时降解旧的胶原纤维。此外,角膜细胞向基质损伤的部位移行,以辅助瘢痕形成和胶原修复^[26]。

圆锥角膜可以导致角膜基质的改变,明显破坏角膜透明性、形状和角膜的强度。使用共焦显微镜可以看到在圆锥角膜的基质中有数量不等的雾状混浊和高反光,这与在裂隙灯下看到的顶端瘢痕的程度相符。高反光角膜细胞核表明成纤维细胞的出现,并且增加的基质雾状混浊可归因于成纤维的堆积和不规则的胶原纤维^[15]。共焦显微镜也表明在圆锥角膜的基质中角膜细胞密度也明显减少,并且角膜细胞密度的下降与疾病的严重程度相关^[27]。圆锥角膜基质的组织病理学改变包括前部基质中胶原纤维排列的压缩和丢失,胶原板层的数量下降,除了角膜细胞外正常和变性的成纤维细胞,以及与角膜细胞相关的细颗粒和微纤维样物质^[28]。在 LASIK 术后膨隆的角膜基质中,组织病理学发现包括剩余基质床的变薄,板层间缝隙的异常增大,尤其是在剩余基质床的最深层。PRK 术后膨隆的基质显示除了 LASIK 术后基质中发现的改变之外,还有富含细胞的纤维基质瘢痕的变薄。

在正常角膜基质中,胶原纤维沿垂直和水平径向分布,相互垂直^[27~30]。此外,基质中的胶原从角膜中央向周边逐渐增加^[28,29]。角膜基质的这些特点共同维持角膜形状。在圆锥角膜中,胶原纤维失去了垂直和水平径向的分布,而是呈 $20^{\circ}/160^{\circ}$ 的角度分布^[27~29]。在圆锥角膜的基质中,胶原纤维的分布变得高度不规则,尤其是在圆锥的顶端^[27]。圆锥角膜投射电镜观察显示出胶原板层的厚度发生变化^[31]。然而,基质中板层的数量明显减少,表明圆锥角膜中板层的进行性丢失。圆锥的顶端纤维的分布和排列最不规则,角膜组织丢失最多,而在角膜周边常保持其正常分布和组织^[29]。

圆锥角膜中角膜基质中蛋白多糖也受到影响。X 线衍射研究表明,胶原纤维中蛋白多糖分子的相对分布发生改变^[30],这可能归因于该病中角膜强度的降低。

(四) 后弹力层

后弹力层是角膜内皮细胞的基膜,其由内皮细胞合成,排列在细胞基底面^[31],后弹力膜主要由Ⅳ型和Ⅷ型胶原组成,受损伤后不能再生,其主要功能包括过滤来自并通过上皮细胞层的溶质,并且作为底物对于上方上皮的极性感应和分化发挥作用^[32]。

在圆锥角膜中,除了发生急性水肿,后弹力膜通常表现为正常。在进展期圆锥角膜,可能发生后弹力膜的破裂,使房水通过通道进入到基质,产生明显的角膜水肿。

这种情况(即所谓的急性水肿)在临床上可以表现为突然的疼痛和视力丧失。在圆锥角膜

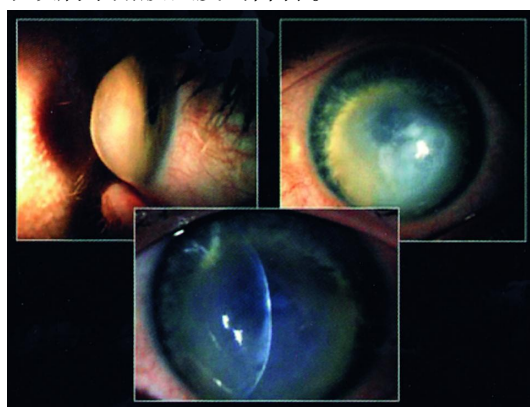


图 1-6 圆锥角膜水肿

注意角膜基质的混浊和结膜充血(Courtesy of Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany)



图 1-7 超声生物显微镜显示圆锥角膜急性水肿,可以看到后弹力层破裂以及基质内的裂隙(Courtesy of

Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany)

中的发生率约为 3%^[33]。裂隙灯显微镜检查表现出角膜基质弥漫性的混浊和结膜充血(图 1-6)。不采取措施,经过 6~10 周,混浊通常会消退,但是肿胀消退后通常会留下瘢痕。混浊不消退是穿透性角膜移植的指征。

角膜移植术后对水肿 4 个月的角膜瓣进行组织病理学检查可见明显的基质水肿^[34]。后弹力层的破裂和脱离导致突起或嵴形成。在脱离区域的愈合过程中,新的内皮完全覆盖暴露的后基质和相应的嵴的前部。内皮也重新产生大量的基膜。

急性水肿的圆锥角膜超声生物显微镜表现出与前房相连的基质内的裂隙,将基质从破裂的后弹力膜上分开(图 1-7)^[35]。这些裂隙可以在后弹力层破裂时同时发生或

者在之后很快发生。随着暴露于前房的角膜基质表面面积的扩大,基质内的裂隙会加速基质水肿的发展。此外,裂缝造成的基质和后弹力膜之间的分离可以延缓后弹力膜的闭合,因此阻碍了基质水肿的减轻。

(五) 内皮层

角膜内皮是单层六角形的细胞,贴附于后弹力膜的后表面,其含有丰富的细胞器,表现出高度的代谢和合成活动。成人内皮细胞停留于有丝分裂周期的G₁期,表明尽管其有能力进行复制,但其并不进行复制^[36]。内皮细胞主要的功能是通过调节基质的水合状态维持角膜的透明性。内皮细胞对房水形成了一个“漏过的屏障”,并且包含大量特定的离子转运系统来转运角膜中多余的水分。内皮细胞的这两种功能有利于其调节角膜基质中的含水量。在圆锥角膜中,内皮通常不受影响,极少能观察到内皮细胞内的“黑斑”、细胞核多形性及细胞被拉长^[11]。

(六) 泪膜层

泪膜覆盖角膜前表面,由三层组成,前面的脂质层、中间的水液层和后面的黏蛋白层。泪膜的厚度大约是7μm,其中大部分是水液层^[37]。泪膜有以下几个功能:润滑眼前表面,为光线投射提供光滑、透明的屈光表面,为角膜上皮运输营养物质和氧气,防御感染,从眼表面去除脱落的上皮细胞^[38]。脂质层由睑板腺产生,增加表面张力,因此防止水液层蒸发。水液层由主泪腺和副泪腺(Wolfring和Krause腺)分泌,主要作用为润滑角膜上皮。黏蛋白层是由结膜杯状细胞产生,主要作用是减少水液层的表面张力,使黏蛋白吸附于上皮层并在眨眼时保持完整性^[38]。

圆锥角膜表现出明显的泪膜破裂时间减少,当圆锥角膜严重程度增加时,泪膜的不稳定性也随之进展。此外,圆锥角膜产生明显的杯状细胞丧失,也导致泪膜不稳定。眼表出现明显的鳞状化生很有可能是圆锥角膜导致干眼的结果^[39]。

(七) 角膜神经支配

角膜有丰富的感觉神经纤维支配,是体内神经支配最丰富的组织之一。角膜感觉神经来源于三叉神经(第V对脑神经)眼支。神经分支从接近角膜缘的环状神经丛进入前角膜基质。在进入角膜基质的部位,神经轴突失去髓鞘,这对于角膜透明性是必需的^[40]。神经纤维继续前行并平行于角膜上皮分布,形成角膜上皮基底下神经丛。没有施万细胞的轴突从该处的神经丛穿过前弹力膜,延伸至角膜上皮层。角膜神经有两个功能。第一,作为任何接触角膜表面防御性反应的传入部分,提供了保护作用。第二,角膜神经可以分泌营养因子保护角膜健康^[40]。如果角膜神经受到疾病或者创伤损害,缺少足够的神经营养因子,将导致神经营养性角膜炎,表现为上皮缺损和愈合障碍^[2]。

角膜敏感性在圆锥角膜明显下降,表明圆锥角膜对角膜神经功能的负面效应^[41]。Dogru和其同事发现,与轻度和中度圆锥角膜相比,严重圆锥角膜病人的角膜敏感度明显下降^[39]。圆锥角膜瓣的透射电镜观察可见线粒体变性,神经原纤维溶解,以及角膜上皮和基质中的神经纤维膜崩解^[42]。在上皮基膜下的神经丛的损害尤其明显。圆锥角膜上皮基膜下神经丛的共焦显微镜可见异常神经结构^[43],中央区上皮基膜下神经密度明显减少,增厚的神经纤维更加明

显,通常伴有过度的分支和卷曲^[20]。在基质纤维中也有相似的发现^[44]。

(八) 分子生物学

尽管圆锥角膜的病理生理学仍然不十分清楚,近来的分子生物学研究已经阐明了该病可能的促成因素。一种假说表明,圆锥角膜中角膜基质的变薄可能是由于角膜的异常降解过程。免疫组织化学染色和 Western 蛋白吸附杂交实验表明,在圆锥角膜上皮和基质中两种重要的蛋白酶抑制剂(α_1 蛋白酶抑制剂和 α_2 巨球蛋白)明显减少^[45]。相似的研究发现,数种蛋白水解酶水平升高,包括酸性酯酶、酸性磷酸酶、酸性脂肪酶,以及组织蛋白酶 B 和 G^[46,47]。这些分子浓度的变化引起角膜中降解状态的增强,这极有可能引起圆锥角膜中所见到的基质变薄。

在圆锥角膜和角膜膨隆的病因研究中,引起较大兴趣的其他领域包括凋亡(或称程序性细胞死亡)。Wilson 和其同事提出,对于上皮细胞的损害引起前基质细胞凋亡,数量减少^[48]。有人猜测,受损伤的角膜上皮细胞释放出凋亡前细胞因子,包括白细胞介素-1(IL-1)和 Fas 配体,之后在基质角膜细胞中引起凋亡级联反应^[48]。使用分子检测和透射电镜观察都证明圆锥角膜中存在凋亡征象的前部角膜细胞数量明显增加^[49]。此外,在圆锥角膜中,角膜细胞表现出 IL-1 受体的数量是正常眼的 4 倍^[50]。这些过多的受体可以使角膜细胞对 IL-1 致敏,因此降低了凋亡和进行性角膜细胞丧失的阈值。这些假说有助于解释圆锥角膜与眼部揉擦、特应性和配戴接触镜的相关性。所有的这三种危险因素都导致上皮损伤,潜在地能够引起 IL-1 和 Fas 配体从上皮细胞中释放^[51]。

三、结 论

角膜是眼球复杂的一个组成部分,对于视觉的完整性有重要作用。圆锥角膜和角膜膨隆是导致角膜解剖和生理明显异常的疾病,通常导致明显的视觉异常。下面的章节为圆锥角膜和角膜膨隆的诊断、治疗和预防提供了指南。

(接 英译)

参 考 文 献

1. Duke-Elder S, Wybar KC. Cornea. System of ophthalmology, vol. 2: the anatomy of the visual system. Henry Kimpton. 1961:95-131.
2. Gipson IK, Joyce NC, Zieske JD. The anatomy and cell biology of the human cornea, limbus, conjunctiva, and adnexa. In: Smolin G, Foster CS, Thoft RA, Azar DT, Dohlman CH, eds. *Smolin and Thoft's the Cornea: Scientific Foundations & Clinical Practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:1-17.
3. Krachmer HJ, Feder RS, Belin MW. Keratoconus and related non-inflammatory corneal thinning disorders. *Surv Ophthalmol*. 1984; 28:293-322.
4. Perry HD, Buxton JN, Fine BS. Round and oval cones in keratoconus. *Ophthalmology*. 1980;87:905-909.
5. McMenamin PG, Steele C, McGhee CNJ. Cornea: anatomy, physiology, and healing. In: McGhee CNJ, Taylor HR, Gartry DS, Trokel SL, eds. *Excimer Lasers in Ophthalmology: Principles and Practice*. London: Martin Dunitz; 1997:41-45.
6. Davson H. *Physiology of the Eye*. 5th ed. New York: Pergamon Press; 1990.
7. Maurice DM. *The Cornea and the Sclera*. London: Academic Press, 1985.
8. Warwick R. *Eugene Wolff's Anatomy of the Eye And Orbit*. 8th ed London: Chapman & Hall Medical; 1997:235.
9. Scroggs MW, Proia AD. Histopathological variation in keratoconic corneas. *Cornea*. 1992;11:553-559.
10. Sherwin T, Brookes NH. Morphological changes in keratoconus: pathology or pathogenesis. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2004; 32:211-217.
11. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol*. 1998;42:297-319.
12. Dawson DG, Randleman JB, Grossniklaus HE, et al. Corneal ectasia after excimer laser keratorefractive surgery: histopathology, ultrastructure, and pathophysiology. *Ophthalmology*. 2008;115(12):2181-2191.
13. Somodi S, Hahnel C, Slowik C, Richter A, Weiss DG, Guthoff R. Confocal in vivo microscopy and confocal laser-scanning fluorescence microscopy in keratoconus. *Ger J Ophthalmol*. 1996; 5:518-525.
14. Tsubota K. In vivo observation of the corneal epithelium. *Scanning*. 1994;16:295-299.

15. Efron N, Hollingsworth JG. New perspectives on keratoconus as revealed by corneal confocal microscopy. *Clin Exp Optom*. 2008; 91:34-55.
16. Vracco R, Benditt EP. Basal lamina: the scaffold for orderly cell replacement. Observations on regeneration of injured skeletal muscle fibers and capillaries. *J Cell Biol*. 1972;55(2):406-419.
17. Chi HH, Katzin HM, Teng CC. Histopathology of keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 1956;42:847-860.
18. Hollingsworth JG, Bonshek RE, Efron N. Correlation of the appearance of the keratoconic cornea in vivo by confocal microscopy and in vitro by light microscopy. *Cornea*. 2005;24: 397-405.
19. Efron N, Perez-Gomez I, Mutalib HA, Hollingsworth J. Confocal microscopy of the normal human cornea. *Contact Lens Ant Eye*. 2001;24:16-24.
20. Uçakhan OO, Kanpolat A, Yilmaz N, Özkan M. In vivo confocal microscopy findings in keratoconus. *Eye Contact Lens*. 2006;32: 183-191.
21. Hogan MJ, Alvarado JA, Wedell JE. *Histology of the Human Eye*. Philadelphia: WB Saunders; 1971.
22. Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ. *Cornea. 2nd ed. Vol I Fundamentals, Diagnosis and Management*. London: Elsevier-Mosby; 2005.
23. Farrell RA, McCally RL. Corneal transparency. In: Albert DM, Jakobiec FA, eds. *Principles and Practice of Ophthalmology*. Philadelphia: WB Saunders; 2000:629-643.
24. Arffa R. *Grayson's Diseases of the Cornea*. 4th ed. St Louis: Mosby; 1997.
25. Ku JY, Niederer RL, Patel DV, Sherwin T, McGhee CN. Laser scanning in vivo confocal analysis of keratocyte density in keratoconus. *Ophthalmology*. 2008;115:845-850.
26. Krachmer JH, Feder RS, Belin MW. Keratoconus and related non-inflammatory corneal thinning disorders. *Surv Ophthalmol*. 1984; 28:293-322.
27. Meek KM, Boote C. The organization of collagen in the corneal stroma. *Exp Eye Res*. 2004;78:503-512.
28. Daxer A, Fratzel P. Collagen fibril orientation in the human corneal stroma and its implications in keratoconus. *Inv Ophthalmol Vis Sci*. 1997;38:121-129.
29. Meek KM, Tuft SJ, Huang Y, et al. Changes in collagen orientation and distribution in keratoconus corneas. *Inv Ophthalmol Vis Sci*. 2005; 46:1948-1956.
30. Hayes S, Boote C, Tift SL, Quantock AJ, Meek KM. A study of corneal thickness, shape and collagen organization in keratoconus using videokeratography and X-ray scattering techniques. *Exp Eye Res*. 2007;84:423-434.
31. Takahashi A, Nakayasu K, Okisaka S, Kanai A. Quantitative analysis of collagen fiber in keratoconus. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 1990;94:1068-1073.
32. Fullwood NJ, Tuft SJ, Malik NS, Meek KM, Ridgway AE, Harrison RJ. Synchrotron x-ray diffraction studies of keratoconus corneal stroma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1992;33:1734-1741.
33. Tuft SJ, Gregory WM, Buckley RJ. Acute corneal hydrops in keratoconus. *Ophthalmology*. 1994;101:1738-1744.
34. Stone DL, Kenyon KR, Stark WJ. Ultrastructure of keratoconus with healed hydrops. *Am J Ophthalmol*. 1976;82:450-458.
35. Nakagawa T, Maeda N, Okazaki N, Hori Y, Nishida K, Tano Y. Ultrasound biomicroscopic examination of acute hydrops in patients with keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2006;141:1134-1136.
36. Joyce NC, Meklir B, Joyce SJ, Zieske JD. Cell cycle protein expression and proliferative status in human corneal cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996;37:645-655.
37. Holly FJ, Lemp MA. Tear physiology and dry eyes. *Surv Ophthalmol*. 1977;22:69-87.
38. Stein HA, Slatt BJ, Stein RM, Freeman MI. *Fitting Guide for Rigid and Soft Contact Lenses: A Practical Approach*. Philadelphia: Mosby; 2002:3-12.
39. Dogru M, Karakaya H, Özçetin H, et al. Tear function and ocular surface changes in keratoconus. *Ophthalmology*. 2003;110:1110-1118.
40. Müller LJ, Marfurt CF, Kruse F, Tervo TM. Corneal nerves: structure, contents, and function. *Exp Eye Res*. 2003;76:521-542.
41. Zabala M, Archila EA. Corneal sensitivity and topography in keratoconus. *CLAO J*. 1988;14:210-212.
42. Teng CC. Electron microscope study of the pathology of keratoconus: part I. *Am J Ophthalmol*. 1963;55:18-47.
43. Patel DV, McGhee CN. Mapping of the normal human corneal sub-basal nerve plexus by in vivo laser scanning confocal microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:4485-4488.
44. Simo Mannion L, Tromans C, O'Donnell C. An evaluation of corneal nerve morphology and function in moderate keratoconus. *Contact Lens Ant Eye*. 2005;28:185-192.
45. Sawaguchi S, Twining SS, Yue BY, et al. Alpha 2-macroglobulin levels in normal human and keratoconus corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994;35:4008-4014.
46. Sawaguchi S, Yue BYJT, Sugar J, Gilboy JE. Lysosomal enzyme abnormalities in keratoconus. *Arch Ophthalmol*. 1989;107:1507-1510.
47. Zhou L, Sawaguchi S, Twining SS, et al. Expression of degradative enzymes and protease inhibitors in corneas with keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998;39:1117-1124.
48. Wilson SE, He YG, Weng J, et al. Epithelial injury induces keratocyte apoptosis: hypothesized role for the interleukin-1 system in the modulation of corneal tissue organization and wound healing. *Exp Eye Res*. 1996;62:325-327.
49. Kim WJ, Rabinowitz YS, Meisler DM, Wilson SE. Keratocyte apoptosis associated with keratoconus. *Exp Eye Res*. 1999;69:475-481.
50. Fabre EJ, Bureau J, Pouliquen Y, Lorans G. Binding sites for human interleukin 1 alpha, gamma interferon and tumor necrosis factor on cultured fibroblasts of normal cornea and keratoconus. *Curr Eye Res*. 1991;10:585-592.
51. Bron AJ, Rabinowitz YS. Corneal dystrophies and keratoconus. *Curr Opin Ophthalmol*. 1996;7:71-82.

第 2 章 角膜生物力学特性的临床测量与分析

William J. Dupps Jr ,MD ,PhD ;Marcella Q. Salomão ,MD ;
and Renato Ambrósio Jr ,MD ,PhD

角膜是一个由复杂的生物力学复合材料组成的结构,其特性取决于结构亚单元和组合模式(图 2-1)。角膜只有前弹力层和基质层是胶原层,是提供角膜力量的主要结构成分。角膜上皮层对角膜力量的贡献很小,而且去除后对角膜曲率几乎没有影响^[1]。后弹力层的延展性和低强度使之在较宽范围的眼压作用下都有很好的舒展性^[2],而且可以很好地缓冲和保护角膜基质层力量对角膜内皮可能产生的损伤。前弹力层是由胶原纤维较为随机排列的厚 $8\sim 12\mu\text{m}$ 的无细胞致密基质层^[3],其作用一直受到争议^[4,5]。尽管一些人认为,除基质层以外,角膜前弹力层也有显著的力学作用,但正常角膜力学实验显示,去除前弹力层后检测不到对整体角膜力学特性的影响^[5]。然而,也可能是测量灵敏度不足以反映前弹力层的力学贡献,许多明显变薄的圆锥角膜组织中前弹力层破坏后的力学影响也需要进一步研究。

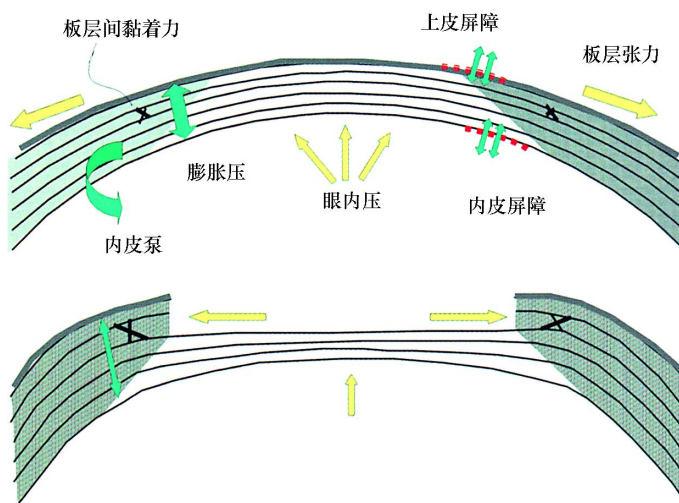


图 2-1 角膜是一个复杂的生物力学复合材料,其特性取决于结构亚单元和组合模式

角膜对外伤的力学反应主要取决于基质层。基质层重量的 78% 是水,15% 是胶原,7% 是非胶原蛋白、蛋白多糖和盐^[6],总共有 $300\sim 500$ 层,在前基质层纤维走向更加随机一些,可见更多的斜向分支和交叉^[3]。角膜周边的层级分支也比中央部更多^[7,8]。相邻胶原束之间的交织是层间剪切力^[9]和应力负荷^[10,11]的重要结构基础。此外,X 线衍射研究显示,角膜周边有明显的圆周型的纤维走向^[13],这也许是角膜在膨隆性疾病时仍然能够维持周边形态的原因^[14]。蛋白多糖在胶原纤维组装和分隔方面有重要的作用,其力学重要性可能远大于目前所知。

一、角膜材料特性

角膜的结构材料和力学特性是理解疾病或手术时角膜的形态和力学特性关系的基础。用材料学术语来描述的话,角膜是一个复杂的各向异性复合材料,具有非线性的弹性和黏弹性。说它是复合材料,是因为它的特性由不相同的材料(如胶原和聚阴离子基质)的相互作用来确定。各向异性则因为其各个方向的特性是不一致的,同时,从中央到周边、从前到后、沿旋转轴的不同方向都不是均匀的。一个常规的三维方程描述这样一个复杂的系统是很困难的,需要将它简化为一个线性、各向同性的模型,这需要用到下面将详述的杨氏模量等参数。

Friedenwald 定义了眼球刚度系数并最早描述了一些眼生物力学特性^[15],通过容积扩张实验,获得了压力-容积曲线和眼球刚度系数。压力-容积曲线的斜率($\text{mmHg}/\mu\text{l}$)与 IOP 非线性相关,并随年龄增长^[16]。这对角膜屈光手术的实用价值还有待进一步研究,因为这取决于角膜对于眼球刚度的贡献程度,而这又与巩膜和葡萄膜的贡献难以区分。

杨氏模量是刚度指标,也是理解角膜屈光手术反应的最重要材料特性参数之一^[17]。弹性材料在给予它的应力撤销后会恢复到原来的形状。弹性模量的传统测量方法为用拉力计测量离体标本轴向稳定拉伸时的力量。应力-应变曲线的斜率是曲线的代表性参数之一。高模量表示硬和顺应性低的材料。大多数生物软组织在小范围力量内近似线性弹性,但总体是非线性的。线性近似可以用应力-应变曲线上一点的切线斜率来表示(切线模量),也可以用曲线两点弦的正切值来表示(割线模量)^[18]。

如图 2-2A,可见一个供体角膜标本的非线性弹性特征,起初因为胶原松弛力学负荷很小,后来因为逐渐接近纤维的最大承受量而变硬。当力量去除后,应变仍不能复原,就产生永久形变。

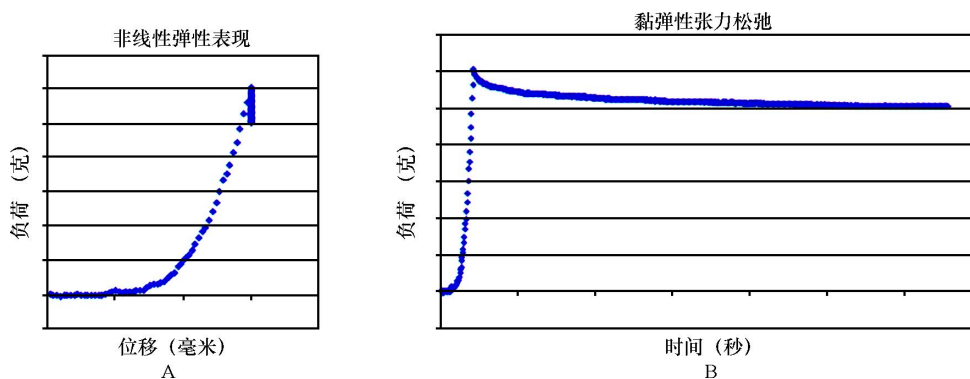


图 2-2 一供体角膜标本的非线性弹性(A)和黏弹性(B)特性

所报道的人眼角膜弹性模量的范围跨域几个量级^[19]。尽管生物组织本身有可变范围,但如此大的变化也反映出获得代表性数据的困难性,因为在离体组织标本中,含水量、负荷条件、实验技术等都有很大的可变性。通过上述的讨论应该清楚地知道,非线性特性不能用单一的模量值来表示,而应该是负荷的函数;或者是在一个特定的负荷范围内的平均值。正常含水量供体眼球的膜膨胀实验提供了一种相对于拉力计法更符合生理的方法^[20],但仍然没有满足活体测量技术的最终需要。

泊松比反映一个方向应变与其横向应变之间的关系。基质板层在拉力下会在其他方

向变薄。平面外与平面内的应变之比通常假定为 0.49,因为这个值接近角膜含水、近似不可压缩的状态。实际上,泊松比是组织的物理特性参数,而不是常数,因此,在圆锥角膜和 LASIK 术后所保留基质床(residual stromal bed,RSB)中的变化十分重要。

黏弹性来源于生物力学反应的时间相关性,是所有生物软组织都具有的特性。这种特性的代表性现象为滞后、应力松弛和蠕变。不同于纯弹性材料的加卸载行为,黏弹性材料通过不同的应力-应变路径恢复到加载前的形态,且路径与加载率相关。这种加卸载行为的不一致可以部分用滞后来表示。黏弹性蠕变是指在恒定载荷作用下,应变随时间增大的现象(如 IOP),这可能是膨隆机制的重要原因^[21]。最后,图 2-2B 显示一个黏弹性应力松弛实验,可见负荷增加并保持后出现一个缓慢的随时间减小的现象。

抗剪强度描述基质层间滑动的阻力。剪切强度来源于胶原的交织和其他的力量,如层间黏合强度^[8,21]。角膜的剪切强度相对于抗拉强度很小^[22],但提供了层间负荷的转移,这可能是图 2-1 模型显示的光学切削后远视偏移的原因^[11],下面还将进一步讨论。弯曲强度和层间滑动的异常可能与角膜膨隆的病因潜在相关^[13,23,24]。

二、角膜生物力学特性的临床测量

应用传统的拉力计尽管有其局限性,但已经显示圆锥角膜的弹性力量的缺失^[25],并提示弹性模量具有协助临床诊断的作用。很明显,活体检查中采取有创方式是不合适的,因此,研发临床无创测量生物力学特性的方法呈现加速趋势。

超声剪切波传播速度被用来进行无创的组织弹性模量测量^[26,27]。手持样机(Sonic Eye, PriaVision, Inc., Menlo Park, CA)实验可以测量猪眼^[27]和供体人眼^[28]的某一方向和局部的刚度差异,角膜切开后的刚度变化,基质胶原交联后明显的刚度增加,以及由此造成的压平眼压测量值的升高^[27]。杨氏模量与角膜密度和传感器两个尖端之间的波速的平方的乘积相关,这两个传感器尖端放置在前角膜弧上。刚度测量在板层平面上类似传统的拉力计,因此,相对于平面外的数据,与已发表的弹性模量值更具有可比性。泪膜导致信号衰减是临床实施的主要障碍,目前正在研发克服的方法。

已经商品化的眼反应分析仪(ocular response analyzer,ORA, Reichert, Inc., Depew, NY)利用高速气流量化分析角膜变形和恢复的动态特性,作为角膜滞后(corneal hysteresis,CH)的指标^[29]。图 2-3 显示一个典型的反应波形。中央角膜反射回来的两个 3mm 红外光峰值强度代表角膜压平和复原,气压曲线与这两个峰值相交的点记录为 P_1 (压平)和 P_2 (复原)。角膜滞后就是两者之差($P_1 - P_2$)。高 CH 值表示吸收动能的能力更强(黏弹特性)。如果眼的“动量”更大,CH 值更高,相对于压力的施加和衰减时间,变形(压平)更为延迟。如图 2-3,黏性的延迟使压平峰值向右偏移,导致 P_1 增加, P_2 减小,CH 值增加。

角膜阻力系数(corneal resistance factor,CRF)也同样从双压平信号得出,并作为角膜弹性阻力的指标。CRF 的公式与 CH 类似,但 P_2 包含一个经验加权值(k_{CRF})。 $CRF = P_1 - k_{CRF} P_2$ 。其目的是更多地反映中央角膜厚度(central corneal thickness,CCT)和 IOP 的影响。ORA 也显示两个 IOP 值,一个是 Goldmann 相关 IOP(Goldmann-correlated IOP,IOP_G),是 P_1 和 P_2 的平均值;另一个是角膜补偿 IOP(cornea-compensated IOP,IOP_{CC})。IOP_{CC} 的目的是相对于传统压平眼压计减少角膜特性对结果的影响,它用经验法进行标定,

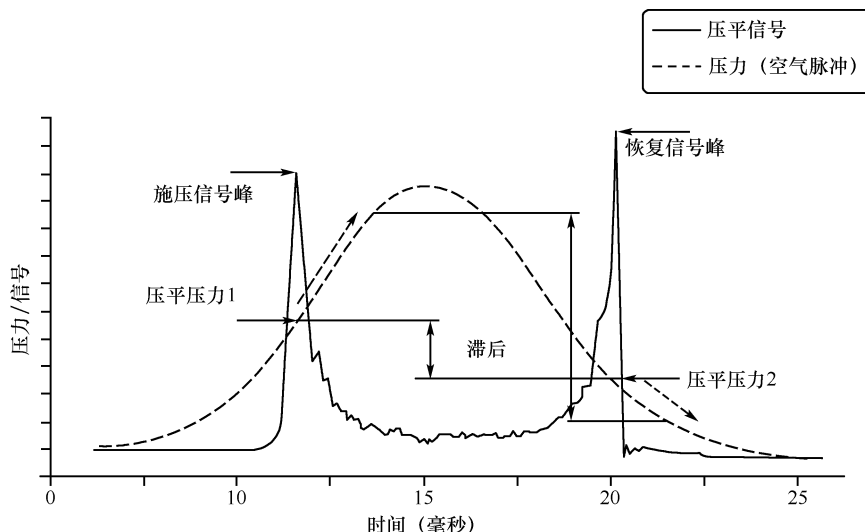


图 2-3 一个典型的反应波形

中央角膜反射回来的两个 3mm 红外光峰值强度代表角膜压平和复原,气压曲线与这两个峰值相交的点记录为 P_1 (压平) 和 P_2 (复原)。角膜滞后就是两者之差 ($P_1 - P_2$)

相对不受 LASIK 影响。

滞后现象在纯弹性材料(如弹簧)上是观察不到的,纯弹性材料力学形变关系是完全可逆的,与力是否施加和去除没有关系。材料的滞后特性仅用刚度无法表述。黏弹性材料可以简单地理解为两种力学成分的组合:弹簧的弹性和缓冲器的黏性。缓冲器使组织具有减震能力。换句话说,它对动能产生了一定阻力,只有克服了这个阻力,才能移动组织,从而使对力量的反应和恢复都有延迟。读者如果睡在黏弹性物质上就会有这样的体验:把手张开,放入黏弹性物质然后握住,可以感觉到最初阻力很大,然后是明显地材料蠕动和松弛。当快速地把手抽出来,可以看到材料慢慢恢复到最初的形状。弹性材料会立即恢复原状,不会在压力去除后其印迹慢慢消退。

当气流冲击角膜时,由于黏弹性的原因,角膜同样会出现反应延迟。图 2-3 中,双压平波形将向右偏移,导致 P_1 增加、 P_2 减小、CH 值增加。20~30ms 时间内气流冲击发生的复杂弹性和黏弹性反应,最近已被 Glass 等人建立模型^[30]。

ORA 现正被用于青光眼、圆锥角膜和屈光手术的研究。圆锥角膜^[29]和 LASIK 术后^[29,31]CH 和 CRF 值均降低。青光眼病人的横断面研究显示,低 CH 值与更高风险的视野进展性缺损相关^[32]。这些检测筛查屈光手术者,以避免角膜膨隆、评价可疑青光眼的视神经损害风险,此作用研究是一个快速发展的领域,而且显然 ORA 提供了新的生物力学信息,相对而言 CCT 则只是不全面的替代参数。

三、角膜膨隆的眼反应分析

理解圆锥角膜的病理生理需要更多的角膜生物力学的知识。相应地,近年来这个领域的研究发展很快。此外,没有明显危险因素却在 LASIK 术后发生了角膜膨隆^[33]使手术医

师想要更好地理解手术后角膜的特性。这一部分回顾近年来关于圆锥角膜和屈光术后的角膜生物力学特性评估的文献。

膨胀不断增加是进展性角膜膨隆的主要特征之一^[34],圆锥角膜相对正常眼则强度降低,弹性增加^[35]。2005年,Luce^[29]首次用ORA描述了角膜的生物力学特性,指出低CH值可能是潜在膨隆状态的预测指标,并提示CH值可能是预测屈光手术效果的指标之一。

在一个包括207只正常眼和93只圆锥角膜眼的研究中,Shah等比较了这两组的CH值和CCT^[35]。分析显示,正常眼的CH值和CCT均显著高于圆锥角膜眼。此外,CH值随疾病进展而下降,提示这个指标可能对评价疾病进展有帮助。作者还提示,CH值的异常甚至早于地形图和临床改变。

在另一项研究中,Kirwan等评价临床诊断为圆锥角膜早期(forme fruste keratoconus, FFKC)的病人,并与正常眼和圆锥角膜眼比较。研究的目的是寻找早期生物力学指标的异常,从而确定疾病临床前的标志。结果发现,在正常眼和FFKC之间,CH值和CRF值没有差异,尽管这两组与圆锥角膜组之间有显著差异^[36]。

近来人们开始意识到,在ORA反应波形中,除了CH值和CRF值以外,可能还有其他重要的指标。Hallahan等提取了几个其他的参数用来鉴别正常眼和圆锥角膜。这几个参数在正常眼和圆锥角膜之间有显著性差异。其中一个为滞后环面积(hysteresis loop area, HLA),其特异性和敏感性都优于CH值或CRF值。这些参数和其他参数对于鉴别早期圆锥角膜提供了新的重要信息^[37]。

研究显示,CH值和CRF值在屈光手术后(尤其LASIK术后^[29])降低,因此开展了一系列研究来提供相关参考和建立各种情况下典型的生物力学参数值。最近,Ortiz和合作者用ORA研究了正常人、圆锥角膜、LASIK术后的生物力学特性。结果显示,圆锥角膜的CH值和CRF值显著低于正常眼和LASIK术后眼,尽管LASIK术后1个月这些参数也显著降低^[38]。

另一项研究中,Touboul和合作者不仅发现圆锥角膜和准分子激光术后的CH值和CRF值比正常眼低,而且提出一个新的参数(CH-CRF)作为角膜弱化的指标,这在FFKC筛查中可能有价值^[39]。圆锥角膜中,CRF值趋向于比CH值更低。

LASIK术后角膜膨隆出现的增加,导致手术医师倾向于回归表面切削。因此,有各种研究来比较不同屈光手术方式对生物力学的影响。LASIK导致的黏弹性损害的风险要高于PRK,因为LASIK在角膜深基质层操作,而角膜深基质层的材料特性与前基质层是不同的^[17]。Gatinel等提出角膜瓣的制作对降低CH值起到关键作用,LASIK术后角膜生物力学特性的改变来源于角膜瓣制作和角膜变薄的双重作用^[40]。因此,为保持角膜的生物力学特性,制作薄的角膜瓣成为兴趣点。在一项比较LASIK和LASEK的CH值的研究中,Kirwan和O'Keefe发现两者的CH值降低很近似,说明一个薄的LASIK瓣(120 μ m)并未带来ORA测量所能观察到的生物力学特性改善^[41]。Slade发现,类似的情况出现在PRK和SBK(sub-Bowman keratomileusis)术后生物力学特性的比较中,PRK相对于SBK没有生物力学特性的优势^[42]。需要说明的是,这些研究不一定证明其生物力学特性没有效果,因为目前尚不确定CH和CRF是否是临床改变的敏感指标。飞秒激光的应用可以制作更薄、误差更小的角膜瓣^[43],在希望降低对角膜生物力学特性影响方面代表着新的进展。

角膜生物力学特性至今尚未完全明晰,尤其是对于LASIK术后角膜膨隆的真实原因尚未

明了。Kerautret 等报道了 1 例双眼 LASIK 术后单眼角膜膨隆。研究评估了两眼生物力学特性的差异,发现两眼的 CH 值和 CRF 值结果很相似。不过,膨隆眼的 ORA 信号波形显示了更多的震荡和峰值减弱,提示波形的细节可以对鉴别术后稳定眼和膨隆眼提供更多的信息^[44]。

四、病例分析

病例 1(圆锥角膜样的地形图,但没有角膜膨隆):35 岁男性用 Placido 和 Scheimpflug 影像的轴向曲率地形图均显示圆锥角膜样图形(图 2-4~图 2-6)。右眼可见中央 5mm 区的不对称扭曲的领结样图形和下方凸起,左眼垂直轴和水平轴相差 3D,双眼的最大 K 值都是 46.3D。角膜中央超声(50MHz)测厚左、右眼分别为 504 μ m 和 502 μ m。

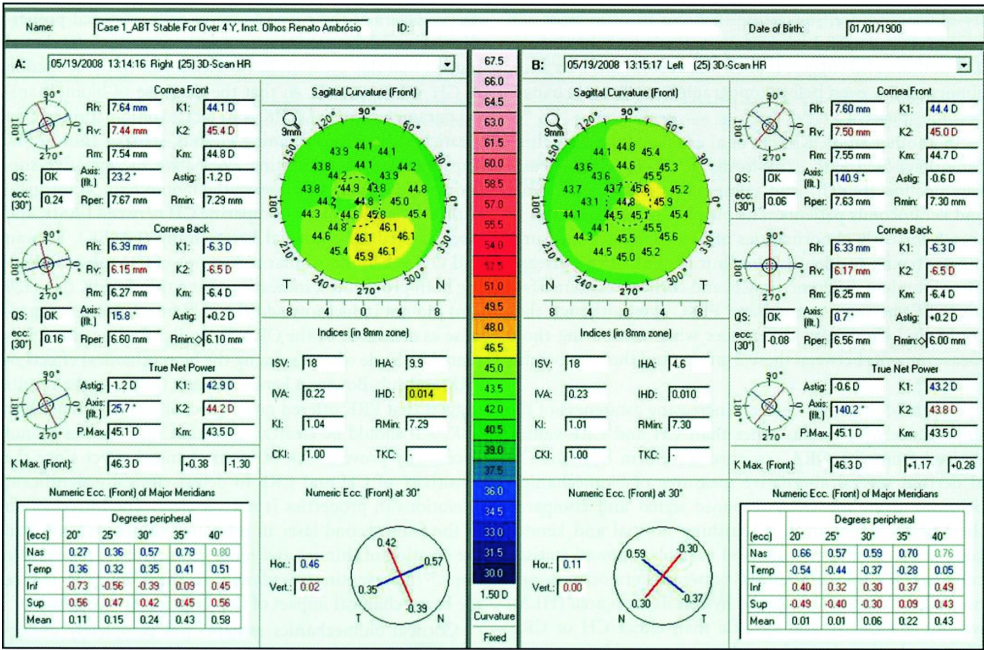


图 2-4 病例 1:双眼 Pentacam 轴向地形图,采用 Klyce-Smolek 绝对值色彩刻度。可见不对称领结样图形,提示圆锥角膜

表 2-1 病例 1 的 ORA 结果

ORA 参数	右眼 (mm Hg)	左眼 (mm Hg)
CH	12.1	10.2
CRF	11.4	10.1
IOPg	14.2	13.1
IOPcc	14.9	15.6

地形图的特征结合角膜厚度代表亚临床的圆锥角膜^[45,46],在正常眼中不到 1%^[47]。然而,病人裸眼视力 20/15,眼部检查正常,自 2002 年以来地形图一直稳定(图 2-5,图 2-6),因此不是圆锥角膜。这个病例显示了用生物力学和地形图厚度分布来强化特异性筛查的适应证。病人 33 岁时首次进行了 ORA 检查,结果见表 2-1。每次 ORA 检查的波形峰值都很理想, P₂ 后没有附加的驼峰波形(图 2-7)。