

准分子激光角膜原位磨镶术术后干眼症的研究

裴文萱, 罗 为[△] (重庆市第三人民医院眼科 400014)

【摘要】 目的 观察准分子激光角膜原位磨镶术(LASIK)前、后角膜知觉、泪膜功能、结膜杯状细胞情况,初步探讨 LASIK 术后干眼症情况。**方法** 90 例 180 眼行 LASIK 近视患者分别于术前,术后 1 周,术后 1、3、6 个月行基础泪液分泌试验(Sit)、泪膜破裂时间(BUT)测定、角膜知觉检查、角结膜荧光素钠染色检查及术前,术后 1、3、6 个月行结膜印迹细胞学检查。**结果** Sit 值术后各期均较术前减少,但差异无统计学意义($P>0.05$);术后 1 周,术后 1、3 个月 BUT 值较术前明显缩短,差异有统计学意义($P<0.05$),角膜知觉较术前明显下降,差异有统计学意义($P<0.01$),均于术后 6 个月恢复,术后各期角结膜荧光素钠染色与术前比较差异均无统计学意义($P>0.05$),术后 1、3 个月结膜上皮鳞状化生程度较术前明显加重,差异有统计学意义($P<0.01$),6 个月后恢复。**结论** LASIK 术后会出现不同程度的泪膜稳定性下降、角膜知觉减退、眼表组织损害,但随时间延长会逐渐恢复。

【关键词】 准分子激光角膜原位磨镶术; 干眼症; 基础泪液分泌试验; 泪膜破裂时间; 角膜知觉; 角结膜荧光素钠染色; 印迹细胞学

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.13.026 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)13-1803-02

Investigation on xerophthalmia after laser assisted in-situ keratomi leusis PEI Wen-xuan, LUO Wei[△] (Department of Ophthalmology, the Third People's Hospital of Chongqing, Chongqing 400014, China)

【Abstract】 Objective To investigate symptoms of xerophthalmia after laser assisted in-situ keratomi leusis (LASIK). **Methods** LASIK was performed in 180 eyes of 90 patients. Schirmer I test (Sit), detection of breakup time of tear film (BUT), corneal sensitivity, corneal and conjunctiva sodium fluorescein were performed before and 1 week, 1, 3 and 6 months after LASIK therapy, and conjunctival impression cytology detection was performed 1, 3 and 6 months after therapy. **Results** After LASIK therapy, Sit value decreased, but the difference was not significant ($P>0.05$). BUT and corneal sensitivity decreased at 1 week, 1 and 3 months after therapy ($P<0.05$), but recovered at 6 months after therapy. Sodium fluorescein were without statistical difference at all time ($P>0.05$). Impression cytology had significant damage at 1 and 3 months after therapy ($P<0.05$), but recovered at 6 months. **Conclusion** LASIK could break down tear-film stability, decrease corneal sensitivity, damage oculo-surface tissue, but all of these symptoms could be recovered gradually.

【Key words】 laser assisted in-situ keratomi leusis; xerophthalmia; Schirmer I test; breakup time of tear film; corneal sensitivity; sodium fluorescein; impression cytology

准分子激光原位角膜磨镶术(LASIK)是目前比较理想的屈光术式,极少出现严重的并发症,但是术后患者出现干眼症的情况却时有发生^[1]。因此,本文对 90 例 180 眼行 LASIK 的近视患者进行了手术前、后的对比研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2007 年 12 月至 2009 年 6 月在本院行 LASIK 的近视患者 90 例(180 眼),男 42 例 84 眼,女 48 例 96 眼,年龄 18~35 岁,平均 (26.8 ± 6.2) 岁,近视等效球镜度数 $-2.25 \sim -8.50$ D。病例剔除标准:患有影响泪液分泌的系统性疾病,本身患有干眼症,对滴眼液过敏者。

1.2 手术方法 采用 Moria II 旋转微型角膜板层刀从上方制作宽蒂角膜瓣(厚度 $110 \sim 130 \mu\text{m}$,直径 8 mm)后,用准分子激光系统进行激光消融^[2]。手术均由同一人完成,行常规 LASIK 操作。

1.3 术后用药及随访 术后患者先使用氧氟沙星滴眼液、还原型谷胱甘肽滴眼液、人表皮生长因子滴眼液 1 周,然后使用氟米龙滴眼液 4 周,第 1 周 4 次/日,以后每周递减 1 次。术后均不使用任何人工泪液。

1.4 检测指标

1.4.1 基础泪液分泌试验(Sit) 室温下患者背光而坐,双眼注视斜上方,将泪液分泌测试滤纸于折线处对折,轻置于下眼睑结膜囊的穹窿部,让患者轻轻闭眼,待 5 min 后轻取下滤纸,再过 2 min 后读数^[3]。

1.4.2 泪膜破裂时间(BUT)测定 将荧光素钠试纸条置放在消毒水中浸湿,然后置于下眼穹窿部,让患者眨眼几次后,在裂隙灯蓝色激发光下观察,并用秒表记录下患者从最后一次眨眼到角膜上出现第一个暗点为止的时间,每只眼检测 3 次,取平均值。

1.4.3 角膜知觉检查 患者取坐姿,双眼自然睁开,头略仰,抽出消毒棉签细丝,用其尖端触患者角膜。检查标准如下:(1)正常,3 次都有明显的触感,并伴有瞬目动作;(2)减退,3 次中至少有 1 次有触感,但没有瞬目动作;(3)消失,3 次都没有触感,也没有瞬目动作。以上检查重复检测 3 次,取平均值记录。

1.4.4 角结膜荧光素钠染色(FL) 患者使用 20 L/g 荧光素钠眼液点眼,在裂隙灯蓝色激发光下观察,参考 Bijsterveld 分级方法记录患者角结膜染色情况。

1.4.5 印迹细胞学检查 将 $0.22 \mu\text{m}$ 醋酸纤维膜制成 $8 \text{ mm} \times 4 \text{ mm}$ 的半圆形小纸片,三蒸水浸泡 4 h 后晾干,高压灭菌后

备用。患者平卧,使用利多卡因表面麻醉,用镊子将醋酸纤维膜粗糙面贴附于角膜缘水平 2 mm 处上方球结膜表面,用消毒玻棒轻压 5~10 s 后撕下。40 g/L 甲醛中固定 20 min 以上。先行 PAS 染色,然后行苏木素染色,再用乙醇脱水,最后使用二甲苯透明 30 min,封片,置于显微镜下观察。结膜印迹细胞学检查分级:采用 Nelson 分级标准 0 级为正常,上皮小而圆,易分辨,细胞间结合紧密,细胞质嗜曙红,核大,核浆比为 1:1~1:2,丰富的杯状细胞($>500/\text{mm}^2$),杯状细胞大而圆,PAS 重染;1 级为轻度鳞状上皮化生,上皮较大,多形,易分辨,细胞间距离 0 级大,细胞大,核小,核浆比为 1:3,杯状细胞数量下降($>350\sim 500/\text{mm}^2$),但仍圆而丰满,PAS 染色阳性持续;2 级为中度鳞状化生,上皮细胞大,多形,分辨差,细胞间距大,细胞质多形性,细胞核可呈多核状,核小,核浆比 1:4~1:5,无角质化,杯状细胞严重减少($100\sim 350/\text{mm}^2$),形态小,周边不清,PAS 染色差;3 级为重度鳞状化生,上皮大而多形,孤立,细胞质偏蓝,核小,固缩并有较多的无核细胞,核浆比大于 1:6,杯状细胞数量下降甚至消失($<100/\text{mm}^2$),可有角质化^[4]。所有患者均于术前,术后 1 周,术后 1、3、6 个月行 BUT、Sit、角膜知觉、FL 检测,结膜印迹细胞学检查在术前,术后 1、3、6 个月进行。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 12.0 软件对 Sit、BUT、FL 进行方差分析,对角膜知觉检查和结膜印迹细胞学检查进行等级资料秩和检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 Sit 结果 术前 Sit 为 $(15.99\pm 0.97)\text{mm}$,术后 1 周为 $(15.38\pm 2.03)\text{mm}$ ($t=1.314, P=0.935$),术后 1 个月为 $(15.21\pm 2.21)\text{mm}$ ($t=1.143, P=0.856$),术后 3 个月为 $(15.46\pm 1.36)\text{mm}$ ($t=1.456, P=1.125$),术后 6 个月为 $(15.58\pm 0.59)\text{mm}$ ($t=1.852, P=1.235$)。术后 1 周、1、3、6 个月, Sit 分泌均小于术前,但差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

2.2 BUT 测定结果 术前 BUT 为 $(11.50\pm 0.46)\text{s}$,术后 1 周缩短为 $(5.90\pm 4.30)\text{s}$ ($t=1.670, P=0.000$),术后 1 个月为 $(8.61\pm 2.03)\text{s}$ ($t=1.450, P=0.000$),术后 3 个月为 $(9.41\pm 1.36)\text{s}$ ($t=1.260, P=0.017$),术后 6 个月为 $(10.03\pm 1.22)\text{s}$ ($t=0.630, P=0.136$)。术后 1 周、1、3 个月与术前比较差异有统计学意义 ($P<0.05$),术后 6 个月与术前比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

2.3 角膜知觉检查情况 见表 1。由表 1 可看出,术后 1 周、1、3 个月角膜知觉与术前比较显著下降,差异有统计学意义 ($P<0.01$),术后 6 个月角膜知觉与术前比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

表 1 LASIK 手术前、后角膜知觉比较(n)

时间	角膜知觉			Z	P
	1 级	2 级	3 级		
术前	168	12	0	—	—
术后 1 周	34	107	39	-7.219	0.000
术后 1 个月	73	77	30	-6.952	0.000
术后 3 个月	108	54	18	-4.379	0.000
术后 6 个月	159	18	3	1.215	0.171

注:—表示无数据。

2.4 FL 评分情况 术前 FL 评分为 (1.1 ± 0.5) 分,术后 1 周 FL 评分为 (1.3 ± 0.5) 分 ($t=0.135, P=0.251$),术后 1 个月

FL 评分为 (1.2 ± 0.4) 分 ($t=0.236, P=1.000$),术后 3 个月 FL 评分为 (1.0 ± 0.5) 分 ($t=0.208, P=1.077$),术后 6 个月 FL 评分为 (1.1 ± 0.6) 分 ($t=0.240, P=1.420$)。术后 1 周、1、3、6 个月 FL 与术前比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

2.5 印迹细胞学检查结果 见表 2。由表 2 可看出,术后 1 周、3 个月,结膜上皮鳞状化生程度于术前相比明显加重,差异有统计学意义 ($P<0.01$),术后 6 个月结膜印迹细胞学检查情况与术前相比差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

表 2 LASIK 手术前、后结膜印迹细胞学检查结果比较(n)

时间	结膜印迹细胞学检查结果				Z	P
	0 级	1 级	2 级	3 级		
术前	165	14	1	0	—	—
术后 1 周	79	74	12	15	-6.734	0.000
术后 3 个月	112	32	22	14	-4.408	0.000
术后 6 个月	147	21	8	4	-2.944	0.117

注:—表示无数据。

3 讨 论

干眼症是由各种原因引起的泪液质、量或动力学的异常,从而导致泪膜稳定性下降,并伴有眼部不适或眼表组织病变的多种疾病的总称。LASIK 术后患者常发生干眼症,这主要与 LASIK 术后泪液分泌减少、泪膜稳定性下降、泪液神经反射抑制、角结膜受损有关。

LASIK 术后干眼症的发生原因分析如下:(1)角膜缘与角膜基质中有丰富的角膜神经丛,LASIK 术中角膜瓣制作时不可避免会切断眼 12 点和 3 点位置的神经纤维,而准分子激光在切削中央部角膜基质过程中也会损伤到角膜神经纤维,角膜神经纤维受损继而会导致角膜知觉下降,瞬目反射减少,导致泪液挥发增加,并影响了泪膜重建,从而引起干眼症^[5-6]。(2) LASIK 术中角膜被切削掉一小块,角膜曲率因此发生改变,泪膜表面张力下降,使泪膜稳定性下降,这也是引起干眼症的原因之一。(3)术中角膜刀的切削、眼表的擦拭动作和术后使用滴眼液的毒性损伤,都会损伤角膜上皮细胞壁的微绒毛,使泪液中黏蛋白成分减少,导致泪膜稳定性下降^[7]。(4)术中睑缘的睫毛贴膜、表面麻醉药物的反复使用、开睑器的放置和滞留以及术中负压吸引,会损伤位于球结膜和睑板的基础泪腺,引起基础泪液分泌减少。(5) LASIK 术中机械损伤、术后炎症、滴眼液滴眼可能会对结膜杯状细胞产生影响,而结膜杯状细胞是泪液黏蛋白的主要来源^[8],杯状细胞的形态与健康状况对眼表起非常重要的作用,结膜杯状细胞的改变会导致黏蛋白分泌异常,引起干眼症。

本研究结果表明,术后 3 个月内各时期泪膜稳定性、角膜知觉、结膜杯状细胞化生程度均与术前比较,差异有统计学意义 ($P<0.05$),但这些指标均在 6 个月时恢复。术后各个时期泪液分泌量均减少,但与术前差异无统计学意义,这可能与泪液中主要成分是水质泪液有关,分泌水质泪液的主泪腺和副泪腺深藏在眼眶深处,在 LASIK 术中不易受损,故基础泪液分泌量变化不大。术后各个时期 FL 结果与术前差异无统计学意义,这表明 LASIK 术后角结膜损伤恢复比较快。

综上所述,LASIK 术后会发生角膜知觉减退、泪膜稳定性下降和眼表组织损伤,但这些症状都会随时间推移逐渐恢复至术前水平。因此本文建议将 Sit、泪膜破裂试验、角膜知觉作为术前筛查是十分必要的;术后嘱患者注意用(下转第 1806 页)

威胁着患者的身心健康。在临床病理学中, DN 的发病机制非常复杂。统计数据揭示, DN 患者的病死率是无肾病 DM 患者的 30 倍^[4]。因此, 在临床上对 DM 患者进行早期诊断和治疗是非常关键的。

肾脏在人体中是 Hcy 合成和代谢的重要器官。肾过滤功能降低以及肾小管组织代谢功能紊乱都能诱发血液中 Hcy 水平变化。当前很多研究都揭示了 Hcy 水平和心脏病、糖尿病以及脑卒中等发病有密切的关系^[5]。Hcy 水平提升促使血管平滑肌增殖, 压迫肾小球的过滤, 高压下使过滤孔径变大, 滤过功能紊乱, 进而使患者尿蛋白水平变大^[6-8]。在本研究中, DN 组 Hcy 水平(22.39 ± 2.12) $\mu\text{mol/L}$ 显著性高于糖尿病无肾病组和对照组的(8.26 ± 2.36) $\mu\text{mol/L}$ 、(7.21 ± 1.56) $\mu\text{mol/L}$, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。而 DM 无肾病组患者 Hcy 水平也高于对照组, 但差异无统计学意义。本研究结果与以往研究结果具有很好的一致性。

BNP 是由人体心室细胞合成的, 对人体血压、体液和心血管的功能进行调节。当患者心脏功能受到损伤时, 心肌细胞受刺激而加大 BNP 合成, 是当前诊断 DM 患者心力衰竭的重要指标之一。很多研究都揭示了 DN 患者 BNP 水平均显著性高于 DM 无肾病患者, 但 DN 患者和 BNP 间的相互关系尚不确定, 这可能是由于 DN 患者的肾脏受损后造成了钠肽受体减少, 进而就造成了 BNP 水平增大, 由此对肾小球和肾血管造成压迫, 进而使肾脏进一步受损^[9]。本研究中 DN 患者 BNP 水平为(102.47 ± 73.41) ng/L , 显著性高于 DM 无肾病组和对照组的(16.01 ± 3.46) ng/L 、(13.28 ± 2.97) ng/L , 差异有统计学意义($P < 0.05$)。DM 无肾病组患者 BNP 水平也高于对照组, 但差异无统计学意义。结果揭示了 BNP 水平可以对 DN 患者的肾功能进行有效表达。

UAER 是指能够自由经过人体肾小球过滤膜蛋白的渗透率。在健康人体中, 尿蛋白基本上被完全吸收。当患者的肾脏出现病变时, 尿蛋白的过滤就会超出吸收的总量, 进而就会造成患者尿液中尿蛋白增大, 相应 UAER 就变大。相关研究表明, 患者 UAER 水平增大程度和患者肾损伤呈正比例关系^[10-11]。本研究结果表明, DN 患者 UAER 水平为(364.41 ± 64.85) $\text{mg}/24 \text{ h}$, 显著性高于糖尿病无肾病患者和对照组的(35.47 ± 11.26) $\text{mg}/24 \text{ h}$ 、(30.41 ± 9.58) $\text{mg}/24 \text{ h}$, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。糖尿病无肾病组患者 UAER 水平也高于对照组, 但差异无统计学意义。

此外, 本研究还对 DN 患者 Hcy、BNP 和 UAER 水平的相关性进行了研究。结果在一定程度上揭示了三者间是一种正相关关系。

综上所述, Hcy、BNP 水平的变化能够有效对患者肾功能的损害进行表达, 因此, 在临床上对患者 Hcy、BNP 水平进行检测和联合分析, 有利于患者早期的诊断以及及时治疗。

参考文献

- [1] 孙正松, 张小燕. 血清同型半胱氨酸等指标联合检测对糖尿病肾病的临床价值[J]. 检验医学与临床, 2013, 10(1): 9-10.
- [2] 李君莲, 木合塔尔·麦合素提, 蔡迎成. 联合检测血清胱抑素 C 和同型半胱氨酸在 2 型糖尿病肾病早期诊断中的意义[J]. 重庆医学, 2012, 41(7): 654-655.
- [3] 陈恺杰, 欧超伟, 揭育丽, 等. 脑钠肽和胱抑素 C 在糖尿病肾病早期诊断中的临床价值[J]. 河北医学, 2009, 15(4): 397-400.
- [4] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification[J]. Am J Kidney Dis, 2002, 39 (Suppl 1): 259-266.
- [5] Senn JJ, Klover PJ, Nowak IA, et al. Interleukin-6 induces cellular insulin resistance in hepatocytes[J]. Diabetes, 2002, 51(12): 3391-3399.
- [6] Ban CR, Twigg SM. Fibrosis in diabetes complications: pathogenic mechanisms and circulating and urinary markers[J]. Vasc Health Risk Manag, 2008, 4(3): 575-596.
- [7] Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyssönen K, et al. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study[J]. Arch Intern Med, 2004, 164(14): 1546-1551.
- [8] 韩振武, 韩月晶, 邵树茂. 血清同型半胱氨酸与糖尿病及糖尿病肾病的关系[J]. 中国冶金工业医学杂志, 2008, 25(5): 605-606.
- [9] Siebenhofer A, Ng LL, Plank J, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in Type 1 diabetic patients with and without diabetic nephropathy[J]. Diabet Med, 2003, 20(7): 535-539.
- [10] 金秀平, 杨春伟, 王浩. 早期糖尿病肾病相关诊断指标探讨[J]. 检验医学与临床, 2007, 4(4): 248-250.
- [11] 陈梅芳, 张庆怡. 临床肾脏病手册[M]. 上海: 上海科学技术文献出版社, 1985: 89-91.

(收稿日期: 2013-11-15 修回日期: 2014-02-06)

(上接第 1804 页)

眼卫生, 多眨眼, 适量补充人工泪液, 降低术后干眼症的发生率, 促进术后恢复。

参考文献

- [1] 武正斌, 马菁. LASIK 术后并发干眼的相关因素[J]. 中国医疗前沿, 2010, 5(1): 22-23.
- [2] 李静, 向伟, 马雅玲, 等. LASIK 术后干眼的预后研究[J]. 宁夏医学杂志, 2010, 32(3): 245-247.
- [3] 刘祖国. 眼表疾病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 135.
- [4] Nelson JD. Impression cytology[J]. Cornea, 2004, 19(4): 487-491.

- [5] 姚静, 褚仁远. 准分子激光原位角膜磨镶术与干眼症[J]. 眼科新进展, 2004, 24(2): 139-142.
- [6] 谢立信, 史伟云. 角膜病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 48.
- [7] Albietsz JM. Conjunctival histologic findings of dry eye and non dry eye contact lens wearing subjects[J]. Cio J, 2001, 27(1): 35-40.
- [8] Melki SA, Azar DT. LASIK complications: etiology, management, and prevention[J]. Surv Ophthalmol, 2001, 46(2): 95-116.

(收稿日期: 2013-11-19 修回日期: 2014-02-05)