

睑板腺功能障碍患者飞秒激光 LASIK 术后 DLK 发生率相关性研究

刘扬扬, 何伟, 徐玲, 郑春晖

作者单位: (110034) 中国辽宁省沈阳市, 沈阳何氏眼科医院
作者简介: 刘扬扬, 毕业于大连医科大学, 硕士, 主治医师, 研究方向: 角膜病、角膜屈光手术。
通讯作者: 何伟, 博士, 教授, 博士研究生导师, 主任医师, 院长. 727234437@qq.com
收稿日期: 2016-09-10 修回日期: 2016-11-25

Assessment of the correlation between Meibomian gland dysfunction and the incidence of DLK after femtosecond laser LASIK

Yang - Yang Liu, Wei He, Ling Xu, Chun - Hui Zheng

Shenyang He Eye Hospital, Shenyang 110034, Liaoning Province, China

Correspondence to: Wei He. Shenyang He Eye Hospital, Shenyang 110034, Liaoning Province, China. 727234437@qq.com
Received: 2016-09-10 Accepted: 2016-11-25

Abstract

• **AIM:** To analyze the correlation between Meibomian gland dysfunction and the incidence of diffuse lamellar keratitis (DLK) by giving Meibomian gland dysfunction patients femtosecond laser assisted laser *in situ* keratomileusis (LASIK) operations and observing the occurrence of DLK clinically after operations.

• **METHODS:** Selected 200 patients (396 eyes) who received femtosecond laser LASIK operations in Myopia Treatment Center from January 2015 to October 2015 and divided them into two groups for observation. Group A was the experimental group (MGD group) with 100 meibomian gland dysfunction patients (197 eyes). Group B was the control group (non-MGD group) with 100 patients (199 eyes) without meibomian gland dysfunction. There were no significant differences in age and gender in the two groups. Meibomian gland orifice obstruction, quality and quantity of meibomian gland secretions and palpebral margin anomalies were observed before operations and the occurrence and severity of DLK were observed on 1, 3d and 1wk after operations by using slit lamp-microscopy.

• **RESULTS:** In MGD group, among the 100 patients (197 eyes), 15 patients (18 eyes) had DLK. The occurrence rate was 9.1%. In the 100 patients (199 eyes), 3 patients had DLK. The occurrence rate was 1.5%. The occurrence

rate of DLK in MGD group was significantly higher than that in non-MGD group. There were statistically significant difference ($P < 0.05$) in the incidence of DLK between the MGD group and non-MGD group.

• **CONCLUSION:** The result of analysis indicated that MGD may be a potential risk factor for the occurrence of DLK after the femtosecond laser LASIK operation.

• **KEYWORDS:** Meibomian gland dysfunction; femtosecond laser; laser *in situ* keratomileusis; diffuse lamellar keratitis

Citation: Liu YY, He W, Xu L, et al. Assessment of the correlation between Meibomian gland dysfunction and the incidence of DLK after femtosecond laser LASIK. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(1):180-183

摘要

目的: 通过对睑板腺功能障碍 (meibomian gland dysfunction, MGD) 患者行飞秒激光 LASIK 后弥漫性层间角膜炎 (diffuse lamellar keratitis, DLK) 发生情况的临床观察, 分析睑板腺功能障碍与 DLK 发生的相关性。

方法: 收集 2015-01/10 就诊于我院近视治疗中心符合飞秒激光 LASIK 手术适应证, 并进行手术者 200 例 396 眼, 分成两组观察, A 组为试验组 (MGD 组), 有睑板腺功能障碍的患者 100 例 197 眼; B 组为对照组 (无 MGD 组), 无睑板腺功能障碍的患者 100 例 199 眼。A 组与 B 组之间年龄与性别差异无统计学意义。术前观察睑板腺开口阻塞情况、睑板腺分泌质和量、睑缘异常情况。观察术后 1、3d, 1wk DLK 发生情况及严重程度。

结果: MGD 组 100 例 197 眼中发生 DLK 为 15 例 18 眼, 发生率为 9.1%; 无 MGD 组 100 例 199 眼中发生 DLK 为 3 例 3 眼, 发生率为 1.5%; MGD 组 DLK 的发生比率明显高于无 MGD 组。两组间 DLK 发生率存在明显的统计学差异 ($P < 0.05$)。

结论: MGD 可能是飞秒激光 LASIK 术后 DLK 发生的一种潜在危险因素。

关键词: 睑板腺功能障碍; 飞秒激光; 准分子激光原位角膜磨镶术; 弥漫性层间角膜炎

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2017.1.51

引用: 刘扬扬, 何伟, 徐玲, 等. 睑板腺功能障碍患者飞秒激光 LASIK 术后 DLK 发生率相关性研究. 国际眼科杂志 2017; 17 (1): 180-183

0 引言

睑板腺功能障碍(meibomian gland dysfunction, MGD)是眼科常见病与多发病,在临床工作中比较容易被忽视并漏诊。睑板腺功能障碍的主要特征^[1]为睑板腺终末端导管腺口发生阻塞,伴有或不伴有睑板腺分泌物发生质或量的改变,是一种慢性的、弥漫性的睑板腺组织结构的异常。发病人群非常广泛,亚洲人种 MGD 发病率高于其他人种,已超过 60%^[2]。由于睑板腺功能障碍患者普遍存在,且存在于不同年龄段人群,因此在各类眼科手术中,尤其是外眼手术如激光角膜屈光手术,睑板腺功能障碍并不是手术的禁忌证。弥漫性层间角膜炎(diffuse lamellar keratitis, DLK)是激光角膜板层屈光手术术后的一种角膜基质层间的无菌性炎症,具有非特异性,非感染性,弥漫性的特点。又称其为非特异性弥漫性层间角膜炎(nonspecific diffuse interface keratitis),由于层间炎症呈现为弥漫的颗粒样浸润外观,像密集的沙粒一样,故也称为撒哈拉综合征(Sahara syndrome)。在 1998 年由 Smith 等^[3]首次发现并报道。其发生率各地的差异很大,报道数据也相差甚多,从 0.75%~58.7%不等^[4]。绝大多数病例发生于术后第 1~7d,也有极少数迟发病例发生在术后几个月甚至几年^[5-6]。DLK 的发生大多数反应较轻,此时病程多为自限性,但进展到严重阶段时可引起最佳矫正视力明显下降,甚至发生角膜瘢痕,角膜组织自溶等不可逆损害。本研究主要调查睑板腺功能障碍患者行飞秒激光 LASIK(飞秒激光制瓣的准分子激光角膜原位磨镶术)术后 DLK 的发生情况,与无睑板腺功能障碍的人群行飞秒激光 LASIK 手术后 DLK 的发生情况进行对比,以观察 MGD 与 DLK 发生的相关性,并为今后临床工作提供参考依据,预防或减少 DLK 的发生。

1 对象和方法

1.1 对象 收集 2015-01/10 就诊于我院近视治疗中心,符合飞秒激光 LASIK 手术适应证,并进行手术者 200 例 396 眼。术前分成两组观察, A 组为试验组(MGD 组),有睑板腺功能障碍患者 100 例 197 眼,其中男 62 例 122 眼,女 38 例 75 眼;平均年龄 23.63±3.16(18~30)岁;术前平均等效球镜度为-3.77±1.43(-1.0~-6.0)D。B 组为对照组(无 MGD 组),无睑板腺功能障碍患者 100 例 199 眼,其中男 65 例 129 眼,女 35 例 70 眼;平均年龄 23.56±3.80(18~30)岁;术前平均等效球镜度为-3.57±1.45(-1.0~-6.0)D。以上两组患者之间年龄、性别与等效球镜度无明显统计学差异($P>0.05$)。本研究采用 2011 年睑板腺功能障碍国际研讨会的 MGD 诊断标准:具有眼干涩、眼痒、眼红、烧灼感、视力波动等眼表不适症状,结合以下至少其中任一种体征:睑板腺腺体缺如、睑缘及睑板腺开口异常,睑板腺分泌物质量和数量的改变,即可以诊断为 MGD^[7]。纳入标准:(1)年龄:18~30 岁;(2)近视度数-1.0~-6.0DS;(3)同一熟练手术医生操作;(4)能配合术前术后治疗并定期复查者;(5)符合飞秒激光 LASIK 手术适应证。排除标准:(1)有系统性或眼部器质性病变影响泪膜功能者;(2)眼部炎症急性期;(3)术中配合差,手术操作时间长的患者;(4)术中发生上皮损伤的患者;(5)角膜内皮计数 <2500 个/ mm^2 ;(6)长期配戴角膜接触镜者;(7)飞秒激光 LASIK 手术禁忌证。

1.2 方法

1.2.1 术前检查及处置 全部患者术前均进行详细的裂

隙灯显微镜眼前节检查;着重记录有无 MGD 表现,睑板腺口及睑缘状态,分泌物的性状及量,严重程度等。所有患者 MGD 程度均符合飞秒激光 LASIK 手术适应证标准。所有患者于术前 3d 抗生素眼液及人工泪液点眼:5g/L 左氧氟沙星眼液每天 6 次,羧甲基纤维素钠眼液每天 6 次。

1.2.2 手术方法 所有手术操作和术后观察均由同一熟练专业医师完成,均戴无滑石粉的手套。采用第五代 IntraLase 飞秒激光机制作角膜瓣,参数设定:瓣厚度为 100~105 μm ,瓣直径为 8.5mm,角膜基质床能量为 0.75 μJ ,边切能量为 0.80 μJ ,边切角度为 90°。掀开角膜瓣进行准分子激光切削角膜基质层(使用 STAR-S4 IR 型准分子激光机),将角膜瓣及角膜基质床冲洗干净后复位角膜瓣。冲洗液均为 500mL 平衡盐溶液中加入地塞米松注射液 10mg,三组患者术毕均妥布霉素地塞米松眼液 1 滴,戴透明眼罩。

1.2.3 术后观察内容及标准 术后第 1、3、7d 常规复查裂隙灯显微镜,详细观察角膜情况,确定有无 DLK 并对发生的 DLK 进行分期。DLK 临床分期标准:通过高倍裂隙灯显微镜下炎症表现,并根据病变的严重性和累及范围,Linebarger 等^[8]将 DLK 分为以下四期, I 期:在角膜周边区域的角膜层间可见灰白色颗粒状炎性细胞散在浸润,没有累及视轴中央瞳孔区域,最常见于 LASIK 术后第 1d,此期炎症反应轻微,患者无明显不适症状,视力正常,无眼部充血或前房炎症反应; II 期:灰白色颗粒状细胞呈弥漫性浸润并累及角膜瓣中央和周边区域,常发生于术后第 2d 或第 3d,也无明显眼部充血或前房炎症反应,视力可正常; III 期:炎细胞在周边的浸润逐渐消退并相对清晰,而这些灰白色颗粒状炎性细胞大量的浓密的浸润在视轴中央瞳孔区域并聚集在一起,此期常发生在 LASIK 术后第 5~7d,视力可发生轻度下降,眼部可有轻度充血,常无前房炎症反应; IV 期:全角膜区域尤其在中央区域,聚集大量弥漫性的、非常致密的、浸润的灰白色颗粒状细胞,而使角膜呈现混浊状态并可出现角膜水肿、角膜溶解、角膜皱褶、远视及角膜瘢痕,角膜地形图呈现出不规则性散光,导致视力严重下降,此期可出现眼险及结膜水肿,结膜和睫状混合充血,并伴有轻度前房炎症反应。

统计学分析:本研究采用 SPSS 17.0 进行分析处理,其中 MGD 组与无 MGD 组患者行飞秒激光 LASIK 术后 DLK 发生率用百分比(%)表示,采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者手术情况 患者 200 例 396 眼均成功进行飞秒激光 LASIK 手术,术中飞秒激光制瓣时无负压吸引环脱吸,全程手术无角膜上皮损伤,术中患者无明显配合不良等异常情况出现,手术过程顺利。所有患者手术结束后随即应用裂隙灯显微镜检查所见角膜瓣位正,瓣下无明显异物残留,均未进行二次冲洗。

2.2 MGD 对飞秒激光 LASIK 术后 DLK 的影响 观察术后第 1、3d, 1wk 时各研究组 DLK 发生情况。其中 MGD 组 197 眼中发生 DLK 共 18 眼,术后第 1d 有 15 眼为 DLK I 期,1 眼为 DLK II 期,术后第 3d 有 2 眼为 DLK II 期;无 MGD 组 199 眼中发生 DLK 共 3 眼,均于术后第 1d 出现,均为 DLK I 期。术后 1wk 各组均无新增 DLK 的病例且各组均未出现 DLK III 期和 IV 期的患者。术后 1、3d, 1wk 各组患者术后视力均达到术前最佳矫正视力,眼压均为术

前正常值水平。术后 1wk 复查时,所有组别出现的 DLK 均已消退。

2.3 DLK 发生率 在本研究 200 例 396 眼中,MGD 组共计 197 眼中发生 DLK 的总眼数为 18 眼,发生率为 9.1%;无 MGD 组共计 199 眼中发生 DLK 的总眼数为 3 眼,发生率为 1.5%。其中 MGD 组与无 MGD 组之间 DLK 的发生率进行比较,通过统计学分析计算,两组间存在明显的统计学差异($\chi^2=10.01, P=0.001$)。

3 讨论

DLK 的发生并不是由某一个单一因素导致,而是存在内源性、外源性及宿主特异性^[9],本研究尽可能地排除了可能引发 DLK 的其它因素,如排除了术中角膜上皮组织的损伤、术中角膜缘出血渗到角膜瓣层间、角膜上皮粗糙、角膜内皮细胞形态不良或密度值较低,多年配戴软性角膜接触镜的患者。DLK 的基本病理过程可能为:由一种或多种不同的致病因素导致角膜组织结构出现异常而刺激并引起角膜组织细胞释放出一些炎性细胞因子和炎症介质,同时角膜缘毛细血管网出现扩张充血、血管通透性明显升高、大量中性粒细胞等炎性细胞渗出到角膜瓣基质层间,在炎症介质的作用下,这些炎性细胞向病变部位游动并聚集,从而引起一系列的角膜炎症反应。角膜板层屈光手术后,由于角膜基质细胞不能再生,只能紧密粘连因而存在着潜在的细小缝隙,因此在角膜瓣层间病变部位,这些炎性细胞大量聚集在一起并成团簇状。在防御系统的作用下,炎性细胞可以释放各种化学物质、自由基和酶,延长炎症反应过程并可导致角膜组织进一步受损;致病因素的性质、机体的反应状态和免疫状态的不同,炎症反应的轻重程度也不同^[10]。分析本研究病例中,MGD 组发生的 DLK 18 眼中由于 MGD 导致的 DLK 的发生其可能原因大致分析总结如下:(1) 诱导外源性机制的启动:本研究中选取的 MGD 患者均为睑板腺开口有不同程度阻塞的患者,包括睑板腺口帽冠和脂栓。据报道,睑板腺腺管发生阻塞的原因是睑板腺分泌物中蜡酯及胆固醇酯的含量增多,引起脂质的熔点升高和粘度增加^[11-12]。这些阻塞的腺管口由于术前洗眼,冲洗结膜囊不彻底及开睑器的挤压,经手术的操作将睑板腺分泌物带到角膜瓣层间,这些作为外来异物的异常睑板腺油脂分泌物启动了机体的防御免疫反应机制刺激产生了炎症反应,激活了单核巨噬细胞等炎性细胞,并产生细胞因子白介素-1、肿瘤坏死因子- α 等炎症介质,通过结合特殊的受体,细胞内的信号传导途径被激活,受体 CD14 与被激活的复合体相结合,刺激角膜组织细胞和层间出现的炎性细胞^[13],产生表达细胞间黏附分子,通过白介素-8 趋化中性粒细胞等炎性细胞到达角膜病变部位。由于角膜基质层间并不是密闭的,而是存在一定的细小缝隙,因而出现了白细胞大量移动并聚集在角膜板层间^[14],从而导致了 DLK 的发生。(2) 诱导内源性机制的启动:由于 MGD 患者睑板腺分泌物中主要成分为蜡酯及胆固醇酯的合成的油脂类物质,当这些物质沉积在结膜囊或角膜瓣上或者角膜基质层间时,为了将这些油脂去除干净,需要手术医生用大量的冲洗液冲洗,这样也会导致不同程度的角膜水肿及上皮细胞损伤。由于冲洗角膜瓣及基质床的时间延长,会造成角膜上皮细胞间连接出现破坏,导致眼表面屏障功能破坏,进而导致了角膜上皮的水肿、角膜组织营养障碍、上皮粗糙等上皮功能的损害。以上这些角膜上皮细胞的异常改变会引发上

皮源性细胞生长因子的大量释放,并作用于邻近角膜细胞,产生了大量的炎性细胞因子,并向角膜层间病变部位移动并聚集,从而引发层间炎症反应。(3) MGD 导致泪膜因素的影响:正常的睑板腺分泌物主要成分是脂质也称其为睑脂,是一种含有蜡酯、磷脂、鞘磷脂、游离脂肪酸、固醇酯、甘油酯、碳水化合物等多种脂质的混合物^[15]。正常睑板腺脂质的分泌可以维持眼表组织正常的生理作用并保持角膜上皮的完整性。稳定泪膜结构,降低泪膜表面张力,对角膜组织具有保护、营养和润滑的功能。由于本研究病例 MGD 患者睑板腺分泌的脂质成分异常,这些异常睑脂在其数量和质量上都发生了改变。研究报道在 MGD 患者的睑脂成分中发现游离脂肪酸增多,其对角膜上皮有毒性反应并且具有上皮刺激性,会引起泪膜的表面张力减弱并导致泪膜结构不稳定,从而出现泪膜破裂时间缩短,水液层易蒸发,而引发的一系列干眼等眼部不适症状^[10]。研究发现大部分睑板腺功能障碍患者眼睑及结膜囊内细菌尤其是具有产生酯酶能力的细菌数量增多,酯酶的活性也明显升高^[16]。此外有学者认为,在 MGD 引起的干眼患者中睑板腺分泌物中磷脂水平下降,鞘磷脂含量相对下降,卵磷脂含量相对增加。这些睑脂成分改变导致泪膜不稳定,引起泪液过度蒸发^[17]。以上所述各种原因,均会导致泪膜过快的蒸发、渗透压有所增加,泪膜不稳定;睑缘各种微生物所释放的脂肪酶可使睑缘脂质发生分解,这些分解产物引发眼表炎症反应,导致角膜上皮及结膜上皮出现损害^[18]。如泪腺分泌功能减弱、角膜不同程度水肿、角膜上皮粗糙、角膜组织营养障碍等,致使眼表面屏障功能遭到不同程度破坏。由于 MGD 导致的眼表生理功能出现异常,眼表屏障功能减弱或丧失,眼表面微生态环境及眼表免疫功能失调,对炎症的抵御能力下降,角膜病变组织延迟修复,从而对飞秒激光 LASIK 术围手术期角膜上皮及基质的愈合产生影响,这些异常都为 LASIK 术后 DLK 的发生提供了必要条件。

总的来说,本研究中,比较两组研究数据,发现 MGD 组 DLK 的发生率明显高于无 MGD 组,且仅 MGD 组出现 DLK II 期病例。以上结论提示:MGD 是飞秒激光 LASIK 术后 DLK 发生的一种危险因素,可能的发病原因之一。建议行飞秒激光 LASIK 手术的患者尽量选择无 MGD 的人群或者 MGD 经过积极治疗后睑板腺功能明显改善的患者。

本研究无 MGD 组中仍有 DLK 的发生,表明 DLK 的发生存在多种致病因素。因此,预防和减少 DLK 的发生,需要从多个环节入手,采取相应的预防措施共同改善。虽然所有行飞秒激光 LASIK 手术的患者术后 DLK 经及时的观察和治疗后均得到了消退治愈,但我们仍需重视 DLK 的可能发生因素,把我们观察到的,分析可能是其发生的原因,注意预防避免,最大程度降低 DLK 的发生,以避免更严重 DLK 的发生而导致的不良及不可逆的后果。而对于弥漫性层间角膜炎的众多的发病原因及发病机制还有待于进一步研究。这些都是我们在未来的临床实践工作中所要努力探索和研究的的方向。

参考文献

- 1 Nichols KK, Foulks GN, Bron AJ. Executive summary: report on international workshop on meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(4):1922-1929
- 2 Sullivan DA, Sullivan BD, Evans BD, et al. Androgen deficiency

Meibomian gland dysfunction and evaporative dry eye. *Ann NYA-cad SCI* 2002;966(1):211-222

3 Smith RJ, Maloney RK. Diffuse lamellar keratitis: a new syndrome in lamellar refractive surgery. *Ophthalmology* 1998;105(9):1721-1726

4 Yuhan KR, Nguyen L, Wachler BS. Role of instrument cleaning and maintenance in the development of diffuse lamellar keratitis. *Ophthalmology* 2002;109(2):400-404

5 Kymionis GD, Bouzoukis DI, Diakonis VF. Diffuse lamellar keratitis after cross link ing in a patient with post - laser *in situ* keratomileusis corneal ectasia. *J Cataract Refract Surg* 2007;33(12):2135-2137

6 Symes RJ, Catt CJ, Males JJ. Diffuse lamellar keratitis associated with gonococcal keratoconjunctivitis 3 years after laser *in situ* keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2007;33(2):323-325

7 Knop E, Knop N, Millar T, *et al.* The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction; Report of the subcommittee on anatomy, physiology, and pathophysiology of the meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(4):1938-1978

8 Linebarger EJ, Hardten DR, Lindstrom RL. Diffuse lamellar keratitis: Diagnosis and management. *J Cataract Refract Surg* 2000;26(7):1072-1077

9 McLeod SD, Tham VM, Phan ST, *et al.* Bilateral diffuse lamellar keratitis following bilateral simultaneous versus sequential laser *in situ* keratomileusis. *Br J Ophthalmol* 2003;87(9):1086-1087

10 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. *中华眼科杂志* 2006;42(4):330-333

11 Bron AJ, Sci FM, Tiffany JM. The contribution of meibomian disease to dry eye. *Ocul Surf* 2004;2(2):149-165

12 Osgood JK, Dougherty JM, McCulley JP. The role of wax and sterol esters of meibomian secretions in chronic blepharitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989;30(9):1958-1964

13 Peter IS, Tonya AA, Youngmin P. The expression of functional LPS receptor proteins CD14 and Toll-like receptor 4 in human cornea cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42(12):2867-2877

14 Monika MA. Anterior stromal puncture for recurrent corneal erosion after laser *in situ* keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2004;30(2):496-498

15 乔静,晏晓明. 睑板腺脂质研究进展. *中华眼科杂志* 2012;48(12):1141-1145

16 Dougherty JM, McCulley JP. Analysis of the free fatty acid component of meibomian secretions in chronic blepharitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986;27(1):52-56

17 Shine WE, McCulley JP. Keratoconjunctivitis sicca associated with meibomian secretion polar lipid abnormality. *Arch Ophthalmol* 1998;116(7):849-852

18 Goto E, Tseng SC. Differentiation of lipid tear deficiency dry eye by kinetic analysis of tear interference images. *Arch Ophthalmol* 2003;121(2):173-180