

飞秒激光在眼科圆锥角膜治疗中的新进展

魏升升¹, 李勇^{1***}, 李晶^{1**}, 张镇西^{2*}¹西安市人民医院(西安市第四医院)陕西省眼科医院, 陕西 西安 710004;²西安交通大学生命科学与技术学院, 陕西 西安 710049

摘要 飞秒激光是一种以脉冲形式运转的激光,具有精准性、安全性和可重复性高等特点,近年来在角膜屈光手术中的应用日渐成熟。目前飞秒激光在角膜基质透镜取出术、穿透性角膜移植术、深板层角膜移植术和角膜基质环植入术中取得了良好疗效,为以往只能通过常规角膜交联和角膜移植术进行治疗的进展期圆锥角膜提供了更多的治疗方法,包括飞秒激光辅助的囊袋内交联、角膜基质透镜植入和角膜基质环植入联合角膜交联等,克服了以往单纯手术方法只能改善视力或加固角膜的缺点,但同时存在因术中切换手术室增加感染可能、设备故障导致切割不完全、参数设置欠佳导致术中和术后出现并发症等风险。本文对飞秒激光在眼科特别是圆锥角膜治疗方面的最新应用和进展进行综述。

关键词 医用光学; 飞秒激光; 圆锥角膜; 角膜移植; 角膜基质环; 角膜交联

中图分类号 R318.51

文献标志码 A

DOI: 10.3788/CJL202249.1507103

圆锥角膜(KC)是一种以角膜扩张为特征,角膜中央向前凸出呈圆锥形并产生高度不规则近视散光 and 不同程度视力损害的原发性角膜变性疾病^[1]。流行病学调查资料^[2]显示,KC 通常开始于青春期,有一定自限性,多于 30~40 岁时停止发展^[3],患病率为 0.05%~0.23%^[4]。目前发病机制尚不明确,可能与遗传、免疫反应、炎症、机械和化学损伤等^[5-6]有关。对于 KC 的治疗方法,早期应用框架眼镜或硬性角膜接触镜(RGP)进行屈光矫正,在光学方法无法矫正的情况下,可进行角膜移植手术^[7]。近年来出现了角膜基质环的植入和角膜交联手术等方法^[8-9],用于改善患者视力和角膜生物力学特性,进而控制 KC 的发展。

随着飞秒激光在眼科角膜手术中的成熟应用,近年来用于治疗 KC 的角膜移植术、角膜基质环植入术和角膜胶原交联术等在飞秒激光的辅助下,也取得了快速发展和广泛应用,除了提高手术的精准性和安全性,也为 KC 的治疗提供了新的途径和方法。但因目前尚缺乏大量和长远期的临床研究报告,大范围和规范的应用受到了限制。本文对飞秒激光在 KC 治疗手术中的最新应用进展进行综述。

1 飞秒激光简介

飞秒激光是一种以脉冲形式运转的固体激光,1 fs=10⁻¹⁵ s。描述多个激光脉冲的参数除了脉冲宽度、脉冲形状、脉冲幅度外,还包括脉冲重复频率、脉冲

间隔的相对抖动、脉冲幅度起伏等^[10]。通常情况下,脉冲信号包含的 3 个最基本的物理量是:1)脉冲能量 ΔE ,指单脉冲所包含的能量,单位是焦耳(J);2)脉冲宽度 Δt ,一般指脉冲的半峰全宽,单位为秒(s);3)脉冲重复频率 F ,即每秒内发射的脉冲数,单位为赫兹(Hz)。

脉冲的平均功率等于单脉冲能量乘以重复频率,即 $P = \Delta E \times F$,单位为 W;矩形脉冲的单脉冲峰值功率等于单脉冲能量除以脉冲宽度; $P = \Delta E / \Delta t$ 。峰值功率与脉冲宽度成反比。当脉冲宽度非常短时,只要有很小的能量就可以获得极高的峰值功率。当这样高功率的激光聚焦时产生的光强非常大^[11-12]。假设一个激光脉冲的能量为 100 mJ,脉冲宽度为 100 fs,则峰值功率为 1 TW,即 10¹² W。如果将这一激光脉冲聚焦在边长为 10 μm 正方形区域内,即聚焦高斯光斑的半径 ω_0 为 5 μm ,则可得到

$$I = \frac{\Delta E}{\Delta t \Delta A} = \frac{100 \times 10^{-3}}{100 \times 10^{-15} \times (\pi \times 5 \times 10^{-4})^2} = 4 \times 10^{17} \text{ (W/cm}^2\text{)}, \quad (1)$$

式中: $I(t)$ 为脉冲强度; ΔA 为聚焦面积。飞秒激光通过其超短脉冲的强聚焦能力,可以在非常小的区域内产生极大的脉冲强度^[13],如此高的能量密度所产生的峰值电场强度将是原子中原子核与电子间的库仑场的上千倍^[14],导致物质内部原子内的电子脱离原子核的束缚,出现正负带电粒子分离的状态,等离子体的强吸收作用使其在短时间内获得较大的电子密度,即形成

收稿日期: 2021-11-19; 修回日期: 2022-01-18; 录用日期: 2022-01-27

基金项目: 西安市社会发展引导项目[2017116SF/YX010(4), SF1513(2)]、陕西省社会发展攻关项目(2016SF-274)

通信作者: *zxzhang@mail.xjtu.edu.cn; **lijing850205@163.com; ***344813995@qq.com

等离子蚀除效应^[15]。

2 飞秒激光与生物组织的相互作用

在生物组织中,飞秒激光产生光致破裂作用会经历等离子体形成、冲击波产生、空穴作用、软组织和流体中射流形成等过程。这几个过程发生在不同的时间尺度上。等离子体的产生一般是发生在激光脉冲的开始阶段,通常只持续几纳秒的时间,也就是自由电子扩散到周围介质所需要的时间。在自由电子向周围扩散时会产生冲击波,该冲击波以超声速向邻近的组织传播,离开聚焦区域^[16]。一般在 30~50 ns 时间内,冲击波会弱化为普通的声波;在脉冲产生 50~150 ns 内,将会出现汽化现象,组织内部自由电子和等离子体的高温使聚焦区附近的组织发生汽化作用,产生高温高压的气泡,气泡中的水和二氧化碳发生剧烈膨胀,而气泡迅速膨胀会将组织撑开^[17-18]。气泡的大小和冲击波的扩张范围主要取决于激光脉冲的能量。为了达到发生光致破裂作用的能量密度阈值,可缩短激光脉冲的宽度,从而在一定程度上降低脉冲能量,减少机械性副作用^[19]。另外,在人工智能技术的控制下,具有超强聚焦能力和精准定位功能的飞秒激光可以在角膜基质内任何位置进行任意形状的切割,表现出精准性高、安全性好、操作简便等特点,这就使得飞秒激光在角膜手术中的应用成为可能。然而,我国虽在飞秒激光等超短脉冲激光的实验与基础研究方面已经达到国际领先水平,但高精度工业技术水平的短板导致我国自主生产的医用飞秒激光系统与国际上现有的激光系统存在较大差距。

3 飞秒激光在角膜手术中的应用原理

飞秒激光手术设备中的激光源产生近红外光谱的超短波激光脉冲,通过光束扫描单元及激光臂中一系列透镜传输至激光出射窗口。激光源内部同时发出探测光束和治疗光束:探测光束用来调整 Z 轴上激光的焦点与角膜负压吸引环平面的相对位置;治疗光束将飞秒激光脉冲聚焦至设定的角膜深度,产生光致破裂作用,通过设定扫描模式,将扫描点连接成线,线连接成面,使得气泡间的角膜组织得以分离,因此治疗光束可用于角膜组织的切割。负压吸引环为一个与激光出射窗口连接的器件,它可以吸附和固定患者的眼球。负压系统将患者眼球、角膜负压吸引环及激光出射窗口紧密而稳定地连接在一起,以保证精确的光学对接。治疗前需将患者的眼部信息及飞秒激光的治疗参数输入计算机。每次手术前,系统均自动进行内部校准(系统检测),以保证切割的精确程度。

2000 年美国食品药品监督管理局(FDA)首次批准飞秒激光在眼科的临床应用,早期飞秒激光主要用于角膜屈光手术中角膜瓣的制作。飞秒激光通过计算机系统的控制,可以在角膜组织内进行任意形状的切割,因此可以在角膜前表面基质进行平行于角膜表面的平面

切割,再在周边预留角膜蒂后垂直于角膜表面进行切割,制作出角膜瓣应用于屈光手术(图 1)。

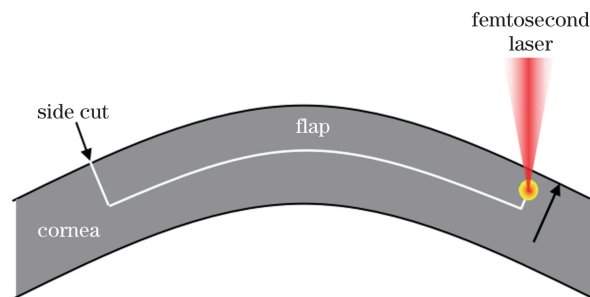


图 1 利用飞秒激光制作角膜瓣的原理

Fig. 1 Principle of making corneal flap with femtosecond laser

随着飞秒激光技术和控制技术的不断成熟,激光在角膜组织中的定位精准性和可重复性得到很大的提高,可设计不同的切割模式来治疗不同的角膜或晶体疾病,比如:在角膜深部基质进行平面切割,用于角膜移植手术;在角膜的周边前 2/3 基质深度处制作一环状隧道,用于角膜基质环植入手术;通过角膜周边的垂直切割,松解角膜基质纤维,用于高度角膜散光矫正。飞秒激光对于角膜屈光手术的最大贡献在于其可以在角膜基质中进行精准的基质透镜扫描,通过微小切口取出角膜透镜以矫正屈光不正。飞秒激光无论是在角膜基质中进行平面切割制作囊袋,还是在术中取出角膜基质透镜,都为更多的角膜疾病提供了可行可靠的治疗途径和新的治疗方法,特别是一些角膜溃疡、进行性角膜变薄性疾病,可以通过角膜基质透镜的移植来填充溃疡面或增加角膜厚度,促进伤口愈合和改善角膜生物力学。

4 国际上眼科用飞秒激光系统的参数特性

到目前为止,主要应用于激光角膜屈光手术的飞秒激光系统包括:IntraLase iFS150 (Advanced Medical Optics Inc., Santa Ana, CA)、Femtec (20/10 Perfect Vision AG, Heidelberg, Germany)、Femto LDV (Ziemer Ophthalmic Systems Group, Port, Switzerland)、VisuMax (Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, CA)、WaveLight FS200 (Alcon[®] Laboratories Inc., USA)^[20-22]。不同飞秒激光系统的物理参数如波长、脉冲能量、脉冲频率、脉冲宽度、与角膜的压平模式等对使用环境的要求也有所差异(表 1),在角膜手术中表现出不同的优势。如:Femto LDV 的脉冲频率较大,脉冲能量较小,因此手术时间短,对组织的损伤较小;Femtec 20/10 的脉冲频率小,脉冲能量大,因此激光扫描时间长,对组织的损伤较大;VisuMax 飞秒激光器是目前唯一可以在角膜基质中进行上下两层扫描,通过制作精准屈光度的基质透镜来矫正屈光不正的手术设备^[23]。

随着飞秒激光性能的不断改进以及眼科理论模型的不完善,飞秒激光被广泛应用于眼科的其他领域。其中 IntraLase iFS150、Femtec 20/10 和 WaveLight FS200 除了可以精准制作角膜瓣以外,还可用于穿透性角膜移植术(PK)、深板层角膜移植术(DLKP)、角

膜基质环植入术(ICRS)等^[24-26]。2009年,第一个为白内障手术设计的商用飞秒激光系统 LensX™ 应用于临床手术,开启了飞秒激光在眼科白内障手术领域的新应用^[27-28]。随后,推出了多款类似的激光系统,包括 Optimedica Catalyst、LENSAR® 和 Victus™ 等。

表 1 主流角膜屈光手术使用的飞秒激光系统的参数和功能

Table 1 Parameters and functions of femtosecond laser system in mainstream corneal refractive surgery

Parameter	IntraLase iFS150	Femto LDV	VisuMax	Femtec 20/10	WaveLight FS200
Wavelength	1053 nm	(1045±10) nm	1043 nm	1040 nm	1050 nm
Pulse energy	0.6-1 μJ	10-20 nJ	50-420 nJ	3.2-3.4 μJ	0.6-0.7 μJ
Pulse frequency	150 kHz	>1000 kHz	500 kHz	80 kHz	200 kHz
Pulse width	600-800 fs	200-350 fs	220-580 fs	>500 fs	350 fs
Flatten pattern	Flat	Flat	Arc	Arc	Improved flat
Mobility	No	Yes	No	No	No
Environmental requirement	Higher (Temperature/humidity)	Lower	Lower	Higher (Temperature/humidity)	Lower
Other function	PK, DALK, ICRS	No	SMILE	PK, DALK, ICRS	PK, DALK, ICRS

Note: PK—penetration keratoplasty; DALK—deep anterior lamellar keratoplasty; ICRS—intrastromal corneal ring segments; SMILE—small incision lenticule extraction.

5 飞秒激光在角膜移植手术中的应用

5.1 飞秒激光辅助的穿透性角膜移植(FLAPK)手术

穿透性角膜移植(PK)手术是治疗各种严重角膜溃疡、角膜瘢痕及扩张性角膜变性疾病的主要手术方式,除了去除角膜病变组织外,该手术方式也是严重影响视功能的角膜疾病的复明方式^[29]。KC 中央及颞下方角膜膨隆,导致不规则性近视散光,完成期患者无法通过光学方法进行视力矫正,角膜厚度明显变薄,完成期 KC 患者是 PK 手术的主要适应症之一。

PK 手术通过对捐献者的角膜组织进行切割,制作一个圆形角膜植片,将其缝合于已去除相同形状、大小角膜组织的受体角膜上,但该手术方式的最大缺点在于术后出现较严重的角膜散光。只有采用合适的角膜环钻取出合适大小、边界规则的供体角膜植片和受体角膜植床,术中患者良好的配合、角膜植片中心良好的无张力贴合以及边界无渗漏的缝合,才可以避免术后出现较严重的角膜散光,增加角膜植片的稳定性和手术的成功率^[30]。为此,眼科医生在不断地尝试采用不同的改进方式制作角膜植片和植床,包括机械性环

钻、负压吸引性环钻以及准分子激光环钻等。Seitz 等^[31]通过对比机械性环钻和准分子激光环钻,发现利用准分子激光环钻制作的角膜植片在受体角膜植床上的排列更好。另外,在利用机械性环钻钻取角膜植片和植床时,机械性压力和转动剪切力的作用可能会导致植片机械损伤、边缘不规则,以及角膜植片和植床的大小不一致等,从而导致术后角膜散光更严重和角膜切口不稳定^[32]。准分子激光环钻的手术时间较长,这就限制了该方法在临床中的应用。

飞秒激光在进行角膜手术时,可以通过计算机控制组织中的激光点排列的几何图形。在角膜中进行任意形态和深度的精准切割,并且在激光扫描过程中没有出现由角膜接触面的机械旋转引起的剪切力损伤,因此被广泛应用于角膜移植术中角膜植片和植床的制作过程中。为了避免垂直切面缝合术对伤口愈合不稳定的影响,飞秒激光设计出多种个性化的切口模式,包括“高帽式”(Top hat)、“蘑菇式”(Mushroom)和“Z 字形”(Zig-zag)等(图 2)。其中高帽式角膜切口具有下方宽度大于上方宽度的优势,术后眼内压的作用有利于角膜植片和植床的黏合,从而提高了伤口的生物稳定性^[33]。

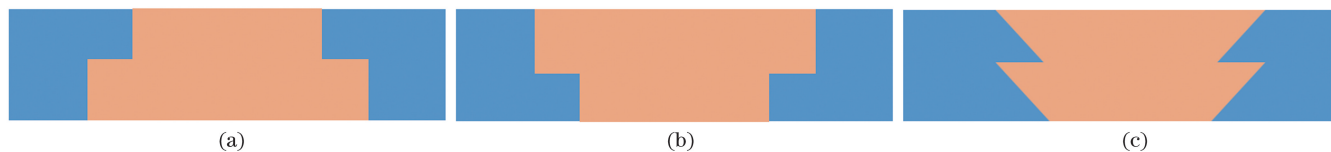


图 2 飞秒激光在角膜中制作的角膜植片和植床模式。(a)高帽式;(b)蘑菇式;(c)Z 字形

Fig. 2 Corneal graft and implantation mode produced by femtosecond laser in cornea. (a) Top hat; (b) mushroom; (c) Zig-zag

Ignacio 等^[34]研究发现,利用飞秒激光制作的“高帽式”切口的抵抗渗漏性和医源性散光的能力要比普

通的手工环钻切口强 7 倍。KC 病变发生的主要部位在生物力学起主要作用的前部基质,因此采用“蘑菇

式”角膜切口可以替换更多的前部角膜组织,并且穿透到角膜内皮的角膜基质较少,这就减少了植床内皮和植片内皮的接触面积,降低了术后出现角膜排斥的概率。Hoffart 等^[35]对 9 例 KC 患者进行 FLAPK 手术,所有患者的手术均取得成功,通过扫描电子显微镜观察,结果显示角膜组织切缘的平滑度较高;在随访 6 个月后,患者的裸眼视力(UCVA)和最佳矫正视力(BSCVA)均得到明显提高,术后平均散光度控制在 (2.9 ± 1.2) D。Gaster 等^[36]通过对 KC 患者在 FLAPK 手术后的情况进行研究,结果表明,术后 6 个月患者的 BSCVA 较术前有明显的改善。Shivanna 等^[37]研究发现,KC 患者在 FLAPK 术后 10 个月的平均 BSCVA 提高到 0.65(Log MAR),并且角膜散光度降低了 1.57 D。Chen 等^[38]发现,KC 患者在 FLAPK 术后 1 年的 BSCVA 从原来的 0.63 ± 0.19 提高到 0.19 ± 0.10 (Log MAR),并且角膜散光度明显减少。Kamiya 等^[39]对行 FLAPK 术的 KC 患者的 UCVA 和角膜散光度与未行手术的 1~4 级 KC 患者的相应指标进行对比分析,结果显示,FLAPK 术后的 Log MAR BSCVA (0.11 ± 0.16) 明显好于 2~4 级的 BSCVA (0.17 ± 0.40 、 0.30 ± 0.17 、 0.58 ± 0.63),术后角膜散光度 [(3.69 ± 2.26) D] 小于未行手术的 2~4 级 KC 患者的散光度 [(3.94 ± 1.87) D、 (6.98 ± 2.50) D、 (7.12 ± 3.68) D],并且术后总的角膜像差 [(1.09 ± 0.37) μm] 小于 2~4 级 KC 患者的角膜像差 [(1.17 ± 0.59) μm 、 (1.58 ± 0.53) μm 、 (2.03 ± 1.33) μm]。

利用飞秒激光制作角膜植片和植床时也存在局限性,包括由角膜瘢痕导致的激光无法穿透、角膜水肿、角膜基质切削深度不均一、手术中改变手术室引起的感染、手术费用较高等。对于 KC 患者,特别是完成期的 KC 患者,由于角膜瘢痕和角膜形态明显的前凸以及局部角膜厚度明显变薄,都需要在进行 PK 手术时对飞秒激光进行合理的参数设计,避免出现切削深度不均、切削不完全等影响手术效果。

5.2 飞秒激光辅助的深板层角膜移植(FS-DALK)手术

深板层角膜移植(DALK)手术是通过切除后弹力层前病变的角膜组织,再移植入剥离角膜内皮和后弹力层的供体角膜植片,主要用于角膜内皮结构完整,并且功能良好的角膜疾病手术^[40]。扩张性角膜疾病一直是 DALK 手术最合适的适应症。DALK 手术方式具有可以更好地保存角膜结构的完整性、术后角膜排斥反应小、远期移植失败率低等优点,现在已经被广泛应用于 KC 的治疗中^[41]。但是,以往 DALK 手术主要是由手工切割和刀片剥离,通过空气注射将后弹力层与前方的基质层分离^[42],手术的困难在于找到合适的起始位置进行空气注射,位置太深会导致后弹力层穿孔,手术必须改为 PK 手术;空气注射位置太高,将不能分开角膜基质层,因为只有在基质层和后弹力层之间才有最小的黏附力。有研究统计,在 KC 移植手术

中,因后弹力层破裂需要由 DALK 手术转为 PK 手术的概率为 10%~20%^[43]。因此,传统的 DALK 手术操作难度大,而且界面光滑度不够,术后视觉质量不理想,并且在手术中充分暴露角膜后弹力层需要熟练的显微外科技术^[44],这就限制了该手术方式的普及。

飞秒激光可以通过定制精确的角膜切口,完成个性化切口模式设计,包括高帽式、蘑菇式及 Z 字形等。个性化切口接触面积大且具有铰链式结构,可增加伤口稳定性^[45-46],进而可以较早地拆除角膜缝线和较快恢复^[40]。飞秒激光在角膜移植技术中的发展,使得角膜移植技术的可控性明显提高,并发症可得到有效抑制,术后疗效明显改善。

以往的研究报告了 FS-DALK 术后的 UCVA、BSCVA、屈光度、角膜散光等临床指标的变化,并且做了长远期的随访。Buzzone 等^[47]在 20 例儿童患者中比较了 FS-DALK 和机械性 DALK 两种方法,证实 FS-DALK 可以提高大气泡形成的成功率,降低术后等效球镜度,加速伤口愈合。Shehadeh-Mashor 等^[48-49]对比了 FS-DALK 和手动刀片剥离手术后 1 年的临床结果,发现 FS-DALK 术后的 BSCVA 明显改善。Li 等^[50]对 17 例 KC 行 FS-DALK 术患者和 22 例行机械环钻侧切的 DALK(机械性 DALK)术患者进行了 2 年随访,在术后 12 个月,FS-DALK 组平均 UCVA 较机械性 DALK 组好,FS-DALK 组术后的屈光度低于机械性 DALK 组,两组样本的术后平均 UCVA、柱镜度、角膜曲率 K_1 和 K_2 值、角膜散光度、角膜上皮愈合时间相似。Lu 等^[51]对 KC 及准分子激光角膜原位磨镶术后角膜扩张的患者进行 FS-DALK,术后患者的 UCVA 和 BSCVA 明显提高。Alio 等^[52]对晚期 KC 患者进行 FS-DALK 和机械性 DALK 的比较,术中飞秒激光组采用“蘑菇式”切口,发现 FS-DALK 术后切口愈合反应明显、切口稳定性高,预示着缝线可以更早拆除。Shousha 等^[53]对 13 例接受 FS-DALK 治疗的角膜病变患者进行了平均 31 个月的随访,发现术后 BSCVA 较术前有显著改善,54% 的患者 BSCVA 大于 20/30,平均等效球镜度和角膜散光度在随访期间保持稳定。Yoo 等^[54]对 12 例角膜瘢痕患者进行了 FS-DALK 手术和随访,术中无并发症。与术前相比,7 只眼(58.3%)的 UCVA 改善,术前和术后 UCVA 的平均差异为 2.5 行;相较于术前,术后所有眼的 BSCVA 没有变化或有所改善,平均差异为 3.8 行。这一系列的病人中未出现移植植物排斥反应、感染或上皮细胞长入等术后并发症。

FS-DALK 是治疗 KC 晚期患者的主要手术方式之一,术后临床结果显示该手术方式具有良好的视力改善和促进伤口愈合的作用,但是长远期的手术安全性和稳定性还有待进一步观察。对于急性 KC 水肿患者,普遍认为出现由后弹力层破裂引起的急性角膜水肿时,多不主张立即手术,等待角膜水肿情况控制后再

行 PK 手术;也有研究认为可在角膜急性水肿期行 FS-DALK 术,由于角膜的后弹力层具有可再生性,因此在角膜基质层剥离顺利的情况下可行 FS-DALK 术,以避免出现 PK 术后的相关风险。

6 飞秒激光辅助的角膜基质环植入 (FS-ICRS) 手术

近年来,角膜基质环植入术被广泛应用于 KC 的治疗。手术通过将新月形或半圆形的由聚甲基丙烯酸甲酯 (PMMA) 制成的塑料环植入角膜基质周边,使中央区域角膜曲面变平^[55-56],以矫正近视和散光。目前用于临床的基质环有三种类型,包括 INTACS (Addition Technology, Sunnyvale, CA, USA)、Kerarings 和 Ferrara rings (Mediphacos, Belo Horizonte, Brazil),其中 Kerarings 主要用于 KC 患者的治疗。Hashemi 等^[57]已经证实,采用角膜基质环植入术可以大大改善不能通过角膜接触镜进行视力矫正的 KC 患者的裸眼视力。Fahd 等^[58-60]研究结果显示,KC 患者进行 INTACS 植入术后,UCVA、BSCVA、等效球镜度和角膜地形图均有明显的改善。

以往在进行 ICRS 手术时,角膜基质中的基质环隧道采用人工环钻进行钻取,但术后存在 ICRS 向浅表移行、上皮溶解的风险^[61]。随着飞秒激光技术在眼科领域的应用越来越成熟,依靠飞秒激光精准度高、可控性强等特点,其在基质环植入术中广泛应用。飞秒激光技术可以在特定位置制作特定大小和形状的基质隧道或囊袋。角膜基质环可以放置在隧道中,以改变角膜的曲率,特别是对于一些角膜薄且可塑性强的患者,如 KC 患者。

Monteiro 等^[62]对 105 例采用人工环钻和 53 例采用飞秒激光制作基质环隧道的 KC 患者术后的隧道可预测性进行对比,发现人工环钻组的预期深度与实际深度的差异有明显的统计学意义 ($P < 0.001$)。人工环钻组测量的 3 个位置术后预期深度和达到实际深度的平均值差异有统计学意义 ($P < 0.05$),而飞秒激光组差异无统计学意义。人工环钻组的基质隧道近端深度较中央和远端浅,表明 FS-ICRS 比人工环钻技术更精确,这种优势可以为飞秒激光提供更可预测的临床结果和更安全的手术。Monteiro 等^[63]也对比了人工环钻和 FS-ICRS 术后的并发症发生率,发现:术后 12 个月人工环钻组的并发症发生率约为 18.11%,而在 FS-ICRS 组中,并发症发生率约为 3.6%;在人工环钻组中,最常见的并发症是 ICRS 置换 (9.43%) 和晚期的 ICRS 自发挤压 (5.66%);与 FS-ICRS 技术相比,人工机械 ICRS 手术具有较高的术后机械并发症和屈光并发症。

Kapitánová 等^[64]对 32 例 KC 或边缘透明变性的患者进行 FS-ICRS,并进行临床效果评价,结果显示:术前 44 眼 (91.60%) 的 UCVA < 0.3 ;术后 6 个月

29 眼 (60.41%) 的 UCVA ≥ 0.3 ,38 眼 (79.16%) 的视力提高 1~9 行,27 眼 (56.25%) 的 BSCVA 得到改善,在主观和客观验光中,等效球镜度有所降低。上述结果表明 FS-ICRS 是治疗 KC 的有效方法,并且并发症发生率较低。Hashemian 等^[65]对 71 眼的 KC 进行 FS-ICRS,术后随访结果显示 FS-ICRS 对 KC 患者的治疗是安全有效的,并且对 UCVA、BSCVA 和屈光度都有明显的改善。

Abdellah 等^[66]对 26 例 (38 眼) KC 患者进行 FS-ICRS 手术并进行 3 年的疗效评估,发现术后患者的 UCVA 平均值由术前的 0.93 ± 0.21 (Log MAR) 提高至 0.63 ± 0.21 (Log MAR),BSCVA 平均值由术前的 0.67 ± 0.22 (Log MAR) 提升至 0.43 ± 0.26 (Log MAR)。球镜、柱镜和等效球镜在术前至术后均发生了变化,并且差异有统计学意义。2 年和 3 年的随访中也发现 K_{\max} 、 K_{\min} 和 K_m 值较术前有所下降,角膜前表面曲率变平,因此 FS-ICRS 手术对于 KC 患者,特别是 BSCVA 较差的患者的长远期临床效果是安全和有效的。但是,通过对大量手术患者并发症的研究发现,FS-ICRS 仍然存在隧道形成不完全和基质环移位等的并发症。Coskunseven 等^[67]回顾性分析了 531 例 (850 眼) 圆锥患者在进行 FS-ICRS 过程中和术后的并发症,结果显示:22 眼 (2.7%) 在术中通道形成不完全;5 眼 (0.6%) 由系统故障导致术中并发症;5 眼 (0.6%) 出现角膜内皮穿孔,2 眼 (0.2%) 出现隧道进入错误;11 眼 (1.3%) 在术后发生基质环移位,2 眼 (0.2%) 出现角膜溶解,1 眼 (0.1%) 出现轻度感染的;总并发症发生率为 5.7% (49/850)。

7 角膜基质透镜囊袋内植入 (IICSL) 手术

飞秒激光小切口角膜基质透镜取出 (SMILE) 手术是将飞秒激光精准聚焦于角膜基质并进行爆破切割,在角膜基质中制作一凸透镜或凹透镜,随后将角膜透镜取出,改变角膜前表面曲率,实现近视散光或远视散光矫正。SMILE 手术是由 Sekundo 等^[23]首次描述的一种屈光手术方式。手术过程中,激光扫描分为 4 步:1) 透镜底部的扫描。VisuMax 全飞秒激光系统采用螺旋形由外向内扫描,透镜底部的扫描决定了屈光度。2) 透镜侧切扫描。透镜侧切的方向可以和角膜表面成直角,也可以成锐角或钝角。3) 透镜上表面或角膜帽的扫描。采用由内向外的螺旋形扫描模式,角膜透镜的上表面与角膜上皮成平行状态,不决定屈光度矫正程度^[68]。4) 微小侧切口的扫描。侧切口可大可小,SMILE 手术通常是指侧切口为 2 mm 的角膜基质透镜取出术^[69]。随着 SMILE 手术的不断成熟,将角膜基质透镜植入异体角膜基质用于矫正屈光不正或增加角膜厚度成为可能。

IICSL 手术是采用飞秒激光在前部角膜基质中进

行单层次扫描,制作一个直径为 8 mm、深度为 100 μm 、平行于角膜表面的切面,在角膜的上方制作一个 2 mm 长、垂直于角膜表面的侧切口,通过机械性分离,将扫描的界面分离成囊袋,然后将从远视患者 SMILE 术中取出的凹透镜植入囊袋内,通过远视性凹透镜将圆锥角膜的周边隆起,中央区域相对变平,从而改变角膜前表面曲率,改善患者的屈光度,同时也增加了角膜的厚度。在以往的研究中,Damgaard 等^[70]发现,对于 IICSL 在治疗远视、无晶状体和老花眼的安全性和有效性方面,人类临床试验与动物研究的结论是一致的^[71-72]。

从 2018 年起,IICSL 开始用于严重的晚期 KC 患者的治疗。Mastropasqua 等^[73]采用 500 kHz VisuMax 飞秒激光在 KC 前部基质制作一囊袋,植入 SMILE 手术中取出的远视性角膜基质透镜来治疗进展期 KC,术后随访发现 BSCVA 和 CDVA 均改善,差异有统计学意义。角膜平均曲率和前 Q 值均有下降。眼前节 OCT 显示透镜植入产生的中央和中周角膜厚度显著增加。Nubile 等^[74]研究分析了 15 例晚期 KC 患者行 IICSL 的角膜形态和稳定性,术后 6 个月的角膜前表面 Sim-k 由术前的 (59.63 \pm 7.58) D 降至 (57.19 \pm 6.33) D;术后 7 个月,角膜中央厚度、角膜最薄点厚度、中央角膜上皮厚度显著增大,基质透镜厚度稳定。

KC 患者主要表现为角膜生物力学下降,角膜变薄,中央向前凸起,导致近视散光明显增加。IICSL 为 KC 植入同种异体的远视性基质透镜,在改善患者视力的同时,增加了角膜厚度,为改善患者主观症状和控制圆锥进展提供了一条新的途径,同时这种新技术为年轻的、进展性、角膜厚度极薄的 KC 患者提供了一个治疗的机会,并可以延迟或避免角膜移植。

8 飞秒激光在角膜交联中的应用

8.1 角膜交联手术与应用(CXL)

紫外光-核黄素角膜胶原交联术是以核黄素为光敏剂,应用 370 nm 紫外光对角膜局部进行照射,在角膜基质中产生以单线态氧为主的活性氧族。该活性氧族与胶原蛋白分子发生反应,诱导胶原纤维分子基团之间发生化学交联反应,从而增加了胶原纤维的机械强度和抵抗角膜扩张的能力^[75]。在增加角膜基质胶原交联数目的同时,可以增强角膜的刚性,限制扩张性角膜病变的进行性发展。2003 年,Wollensak 等^[76]第一次报告了 CXL 手术可以有效地控制和延缓 KC 或扩张性角膜疾病的进展。Li 等^[77]对接受 CXL 手术的 KC 患者和未接受 CXL 手术的患者进行 meta 分析,结果显示接受 CXL 手术患者的 K_{max} 和术前术后的 BSCVA 有明显的改变。

由于紫外光本身对角膜内皮具有一定的损伤作用,在核黄素存在的情况下,核黄素与紫外光发生光化学反应,导致角膜内皮细胞对紫外光损害的阈值下调,

依据标准的治疗参数,交联治疗对角膜内皮、晶状体及视网膜均不能产生明显的有害影响。从安全角度考虑,保证角膜基质厚度在 400 μm 以上是目前公认的 CXL 手术安全范围^[78],因此进行去上皮 CXL 手术的患者角膜厚度要大于 450 μm 才能满足交联的安全标准。然而,临床中遇到的 KC 患者角膜厚度大多不能满足 450 μm 以上的要求。

随着 CXL 手术的发展进步,临床治疗进展期 KC 的有效性和安全性要求不断提高,快速跨上皮 CXL 手术应运而生。该手术在经典 CXL 手术的基础上,通过改变核黄素的通透性和浓度以及提高紫外光的照度和能量来缩短 CXL 手术的时间^[79-80]。Shajari 等^[81]研究了经典 CXL 与快速跨上皮 CXL 手术治疗进展性 KC 的结果,通过对 22 项研究共 1158 眼(经典 CXL:577 眼;快速跨上皮 CXL:581 眼)进行了 meta 分析,结果显示两种术后的 UCVA、BSCVA 和等效球镜度差异无统计学意义,在考虑角膜厚度的情况下,采用快速跨上皮 CXL 是有利的。总的结果显示,经典 CXL 和快速跨上皮 CXL 在加固角膜组织方面均取得了较好的疗效。

8.2 飞秒激光联合角膜交联(FS-CXL)手术

在 CXL 手术过程中,角膜上皮影响核黄素在角膜基质的渗入,并吸收大量紫外光的能量。对于角膜厚度小于 450 μm 的 KC 患者,进行快速跨上皮 CXL 手术时由于核黄素渗透受到角膜上皮的影响,交联深度通常在 230~270 μm ,低于经典 CXL 的 380 μm ^[82]。随着飞秒激光在角膜屈光手术中的应用越来越成熟,角膜病专家开始探索应用飞秒激光在角膜基质中进行囊袋切割的方法来改善 CXL 手术。采用飞秒激光在角膜前部基质制作一囊袋。由于角膜的胶原纤维在基质中平行分布,因此平面切割较少切断胶原纤维,对角膜的生物力学影响较小。通过 2 mm 的侧切口,将核黄素注射到角膜基质中,核黄素很快渗透到囊袋上下的角膜基质中,避免了角膜上皮对核黄素渗透的影响,在提高角膜基质中核黄素浓度的同时,将核黄素浸泡的时间由原来的 16 min 缩短到现在的 10 min,使得患者在手术中的配合度提高了。

Dong 等^[83]用 FS-CXL 进行动物实验观察,术后角膜愈合良好,角膜厚度在第 3 个月和第 6 个月恢复到术前水平;在随访过程中,治疗区域逐渐变平。在 Scheimpflug 图像上,可以看到基质的分界线样改变,晶状体的透明度一直保持不变,表明该手术是安全的,角膜可以实现更快、更平稳的恢复。Kanellopoulos 等^[84]对 10 例早期 KC 患者行 FS-CXL 手术后 26 个月的随访结果显示,UCVA 从 20/40.5 提高到 20/32.5, BSCVA 保持在 20/20 不变,平均球镜度降低了 0.50 D,柱镜度降低了 0.90 D,内皮细胞计数无显著变化,表明囊袋内核黄素灌注和 UVA 照射 CXL 手术是安全有效的。由于术中角膜上皮损伤很小,术后疼

痛明显减轻。除单纯地在角膜囊袋内注射核黄素进行交联外,还有研究者在囊袋内植入远视性角膜基质透镜后进行交联加固,结果显示,利用 FS-CXL 手术治疗进展性 KC 后,患者的 UCVA 和 BSCVA 明显提高,3 mm 区和 5 mm 区平均角膜曲面变平。中心和中周区平均角膜厚度均有所增加,并且未发现有异体移植排斥反应^[85]。联合植入组织和交联手术,可能会降低中、重度 KC 患者行角膜移植的概率。最终的疗效还需要一个更大数量的队列和更长时间的随访来验证该联合手术的长期安全性和有效性。

8.3 飞秒激光辅助的角膜基质环植入联合交联(FS-ICRS-CXL)手术

虽然 ICRS 植入可以改善 KC 患者的屈光状态,有助于降低角膜前表面的不规则性和减小高阶像差,提高患者的 UCVA 和 BSCVA,但 ICRS 不能阻止 KC 的进展^[86-87]。采用 FS-ICRS-CXL 手术可以在提高患者视力的情况下,有效控制病情的进展。Jacob 等^[88]在 20 例(24 眼)KC 周边 6.5 mm 的中间深度,采用飞秒激光切割基质环隧道,将从人的异体角膜中钻取的基质环植入受体的隧道内,然后进行 CXL 手术,完成了同种异体角膜基质环植入联合角膜交联手术,术后平均随访(11.58±3.6)个月,发现术后 UCVA 和 BSCVA 均有所改善,等效球镜度、角膜散光度以及角膜 3 mm 和 5 mm 区域的平均曲率明显下降。da Candelaria Renesto 等^[89]对 39 例 KC 患者随机分组后分别行 FS-ICRS-CXL 手术和单纯的 ICRS 手术,术后 24 个月的随访结果显示,组间 UCVA、BSCVA、等效球镜度、球镜度和柱镜度均无显著差异,且没有出现并发症。Legare 等^[90]对 66 例 KC 患者进行 ICRS 和 FS-ICRS-CXL 手术,术后 12 个月的随访结果显示,两组患者的 UCVA、BSCVA、等效球镜度、球镜度、柱镜度、角膜散光度和高阶像差均有所改善。

有研究表明,在青少年进展期 KC 患者中,施行该联合手术方式未显示出其明显的优势^[91],而且 FS-ICRS-CXL 手术在进展期 KC 治疗方面的疗效缺少长期的随访结果,所以该联合手术能否在临床中广泛应用,还需大样本量和长远期的随访结果进行证实。

8.4 角膜基质透镜表面覆盖联合交联术

角膜厚度变薄是 KC 典型的临床体征,特别是锥尖部位的角膜厚度。CXL 手术要求紫外光照射前角膜厚度大于 400 μm ,当 KC 患者最薄点角膜厚度小于 400 μm 时,紫外光对角膜内皮的损害有可能会使术后角膜内皮失代偿,增加手术的风险。因此,对于最薄点角膜厚度低于 400 μm 的 KC 患者,可通过辅助方法增加照射前的角膜厚度,常用的方法有低渗核黄素浸泡法、隐形眼镜辅助法、角膜基质透镜覆盖法等^[92-97],其中角膜基质透镜覆盖法应用较多。术前计算角膜基质的厚度和需要覆盖的角膜基质透镜的厚度,提前选择可以取出合适厚度、欲行 SMILE 手术的近视散光

患者。术中用机械法刮除中央 9 mm 直径角膜上皮,同时将刚取出的近视散光患者的角膜基质透镜覆盖于角膜表面,在角膜基质透镜下方推注核黄素,对上下方基质进行浸泡,浸泡时间与去上皮 CXL 的时间相同。浸泡结束后采用紫外光进行 CXL,术后去除角膜表面基质透镜,佩戴角膜接触镜。

以往研究表明,采用近视患者的角膜基质透镜增加 KC 患者的角膜厚度后进行常规 CXL 手术,对于超薄厚度的 KC 患者是一种安全且有效的治疗方案^[98]。Cagini 等^[97]对 10 例角膜厚度小于 400 μm 的进展性 KC 患者进行角膜基质透镜覆盖联合 CXL 手术,通过随访观察术后安全性和有效性,发现术后患者的交联线深度在 280 μm 左右,术后 12 个月的视力、角膜曲率和内皮细胞密度均保持稳定。当角膜厚度太薄,覆盖的角膜基质透镜厚度过厚时,该手术是否可以起到有效控制 KC 进展还需要更多的临床结果观察。

9 总结与展望

飞秒激光在眼科手术中的应用已经超过 20 年,但在实际临床工作中,也存在各种缺陷和风险,比如:不同手术方式、不同手术部位时的激光参数设计;激光角膜屈光手术或 KC 角膜瓣制作或角膜移植手术时负压吸引的大小与方式;患者术中切换手术室时增加手术感染风险;设备故障导致角膜切割不完全;参数设置欠佳导致术中术后出现并发症等。因此,飞秒激光在 KC 治疗中的应用仍需要不断优化设计、改善手术流程,并根据长远期随访结果对其进行完善和论证。

虽然飞秒激光在除角膜屈光手术外的其他角膜手术方面的应用处于起步阶段,仍有许多问题亟待解决,但是飞秒激光以其精准性高、切割方式灵活多样、可重复性高等优势,以及在角膜屈光手术方面积累的临床经验,在角膜移植手术、角膜基质环植入手术以及角膜散光切开手术等领域占据了重要地位。随着激光技术和人工智能控制技术的不断发展,制作更加光滑的切割面、更规则的切口、更加精准的切割深度和更少的组织损伤成为可能。同时,以飞秒激光为工具,与其他手术方式联合,可扩大复杂角膜疾病的手术适应症,缩短手术时间,提高手术安全性,为患者提供更舒适的治疗体验,也为 KC 治疗提供更多的新方法。

参 考 文 献

- [1] Ferrari G, Rama P. The keratoconus enigma: a review with emphasis on pathogenesis [J]. *The Ocular Surface*, 2020, 18 (3): 363-373.
- [2] Buzzonetti L, Bohringer D, Liskova P, et al. Keratoconus in children: a literature review [J]. *Cornea*, 2020, 39(12): 1592-1598.
- [3] Mukhtar S, Ambati B K. Pediatric keratoconus: a review of the literature [J]. *International Ophthalmology*, 2018, 38 (5): 2257-2266.
- [4] Imbornoni L M, McGhee C N J, Belin M W. Evolution of keratoconus: from diagnosis to therapeutics [J]. *Klinische*

- Monatsblatter Fur Augenheilkunde, 2018, 235(6): 680-688.
- [5] Bykhovskaya Y, Rabinowitz Y S. Update on the genetics of keratoconus [J]. *Experimental Eye Research*, 2021, 202: 108398.
- [6] Lucas S E M, Burdon K P. Genetic and environmental risk factors for keratoconus [J]. *Annual Review of Vision Science*, 2020, 15(6): 25-46.
- [7] Parker J S, van Dijk K, Melles G R J. Treatment options for advanced keratoconus: a review [J]. *Survey of Ophthalmology*, 2015, 60(5): 459-480.
- [8] Bamdad S, Sedaghat M R, Yasemi M, et al. Intracorneal stromal ring can affect the biomechanics of ectatic cornea [J]. *Journal of Ophthalmology*, 2020, 2020: 4274037.
- [9] Saad S, Saad R, Jouve L, et al. Corneal crosslinking in keratoconus management [J]. *Journal Français d'Ophtalmologie*, 2020, 43(10): 1078-1095.
- [10] de Aldana J R V, Méndez C, Roso L, et al. Propagation of ablation channels with multiple femtosecond laser pulses in dielectrics: numerical simulations and experiments [J]. *Journal of Physics D: Applied Physics*, 2005, 38(16): 2764-2768.
- [11] Wei R L, Wang M M, Zhu Z X, et al. High-power femtosecond pulse generation from an all-fiber Er-doped chirped pulse amplification system [J]. *IEEE Photonics Journal*, 2020, 12(2): 19621671.
- [12] 李殿军, 王化龙, 杨贵龙, 等. 峰值功率等激光术语的理解与应用问题 [J]. *中国光学*, 2015, 8(5): 873-880.
Li D J, Wang H L, Yang G L, et al. Comprehension and usage of ordinary terminologies for laser taking peak power as example [J]. *Chinese Optics*, 2015, 8(5): 873-880.
- [13] 田金荣, 宋晏蓉, 王丽. 常用激光峰值功率公式误差分析 [J]. *中国光学*, 2014, 7(2): 253-259.
Tian J R, Song Y R, Wang L. Error analysis of peak power formula in pulsed lasers [J]. *Chinese Optics*, 2014, 7(2): 253-259.
- [14] Daido H, Nishiuchi M, Pirozhkov A S. Review of laser-driven ion sources and their applications [J]. *Reports on Progress in Physics. Physical Society (Great Britain)*, 2012, 75(5): 056401.
- [15] Oraevsky A A, da Silva L B, Rubenchik A M, et al. Plasma mediated ablation of biological tissues with nanosecond-to-femtosecond laser pulses: relative role of linear and nonlinear absorption [J]. *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics*, 1996, 2(4): 801-809.
- [16] van Tilborg J, Schroeder C B, Filip C V, et al. Temporal characterization of femtosecond laser-plasma-accelerated electron bunches using terahertz radiation [J]. *Physical Review Letters*, 2006, 96(1): 014801.
- [17] Parafita-Fernández A, Teus M. Femtosecond laser *in situ* keratomileusis flap creation [J]. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, 2018, 44(10): 1297.
- [18] Homer N, Jurkunas U V. The use of femtosecond laser in refractive and cataract surgery [J]. *International Ophthalmology Clinics*, 2017, 57(4): 1-10.
- [19] Kim P, Sutton G L, Rootman D S. Applications of the femtosecond laser in corneal refractive surgery [J]. *Current Opinion in Ophthalmology*, 2011, 22(4): 238-244.
- [20] Salah-Mabed I, Moran S, Perez E, et al. Anatomical and visual outcomes after LASIK performed in myopic eyes with the WaveLight® refractive suite (Alcon® Laboratories Inc., USA) [J]. *Journal of Ophthalmology*, 2020, 2020: 7296412.
- [21] Bolivar G, Garcia-Gonzalez M, Laucirika G, et al. Intraocular pressure rises during laser *in situ* keratomileusis: comparison of 3 femtosecond laser platforms [J]. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 2019, 45(8): 1172-1176.
- [22] Lubatschowski H. Overview of commercially available femtosecond lasers in refractive surgery [J]. *Journal of Refractive Surgery*, 2008, 24(1): S102-S107.
- [23] Sekundo W, Kunert K S, Blum M. Small incision corneal refractive surgery using the small incision lenticule extraction (SMILE) procedure for the correction of myopia and myopic astigmatism: results of a 6 month prospective study [J]. *The British Journal of Ophthalmology*, 2011, 95(3): 335-339.
- [24] Gamal Ebidalla Elghobaier M, Khalil Ibrahim M F, Shawkat Abdelhalim A, et al. Clinical and surgical outcomes of femtosecond laser-assisted cataract surgery (FLACS) on hard cataracts in the Egyptian population [J]. *Clinical Ophthalmology*, 2020, 21(14): 1383-1389.
- [25] Chamberlain W D. Femtosecond laser-assisted deep anterior lamellar keratoplasty [J]. *Current Opinion in Ophthalmology*, 2019, 30(4): 256-263.
- [26] Graef S, Maier P, Boehringer D, et al. Femtosecond laser-assisted repeat keratoplasty: a case series [J]. *Cornea*, 2011, 30(6): 687-691.
- [27] Nagy Z, Takacs A, Filkorn T, et al. Initial clinical evaluation of an intraocular femtosecond laser in cataract surgery [J]. *Journal of Refractive Surgery*, 2009, 25(12): 1053-1060.
- [28] Ostovic M, Klapproth O K, Hengerer F H, et al. Light microscopy and scanning electron microscopy analysis of rigid curved interface femtosecond laser-assisted and manual anterior capsulotomy [J]. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 2013, 39(10): 1587-1592.
- [29] Tan D T, Dart J K, Holland E J, et al. Corneal transplantation [J]. *The Lancet*, 2012, 379(9827): 1749-1761.
- [30] Seitz B, Hager T, Langenbucher A, et al. Reconsidering sequential double running suture removal after penetrating keratoplasty [J]. *Cornea*, 2017, 37(3): 301-306.
- [31] Seitz B, Hager T, Langenbucher A, et al. Reconsidering sequential double running suture removal after penetrating keratoplasty: a prospective randomized study comparing excimer laser and motor trephination [J]. *Cornea*, 2018, 37(3): 301-306.
- [32] Bourne W M, Solano J M, Hodge D O. Keratometric astigmatism after suture removal in penetrating keratoplasty: double running versus single running suture techniques [J]. *American Journal of Ophthalmology*, 2004, 137(3): 603.
- [33] Maier P, Böhringer D, Birnbaum F, et al. Improved wound stability of top-hat profiled femtosecond laser-assisted penetrating keratoplasty *in vitro* [J]. *Cornea*, 2012, 31(8): 963-966.
- [34] Ignacio T S, Nguyen T B, Chuck R S, et al. Top hat wound configuration for penetrating keratoplasty using the femtosecond laser: a laboratory model [J]. *Cornea*, 2006, 25(3): 336-340.
- [35] Hoffart L, Proust H, Matonti F, et al. Short-term results of penetrating keratoplasty performed with the femtec femtosecond laser [J]. *American Journal of Ophthalmology*, 2008, 146(1): 50-55.
- [36] Gaster R N, Dumitrascu O, Rabinowitz Y S. Penetrating keratoplasty using femtosecond laser-enabled keratoplasty with zig-zag incisions versus a mechanical trephine in patients with keratoconus [J]. *The British Journal of Ophthalmology*, 2012, 96(9): 1195-1199.
- [37] Shivanna Y, Nagaraja H, Kugar T, et al. Femtosecond laser enabled keratoplasty for advanced keratoconus [J]. *Indian Journal of Ophthalmology*, 2013, 61(8): 469-472.
- [38] Chen Y Q, Hu D N, Xia Y, et al. Comparison of femtosecond laser-assisted deep anterior lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty for keratoconus [J]. *BMC Ophthalmology*, 2015, 27(15): 144.
- [39] Kamiya K, Takahashi M, Igarashi A, et al. Visual performance in eyes undergoing femtosecond laser-assisted keratoplasty for advanced keratoconus [J]. *Scientific Reports*, 2019, 9(1): 6442.
- [40] Abdelkader A. Corneal biomechanical properties and their correlates with healing process after descemetic versus pre-descemetic lamellar keratoplasty [J]. *European Journal of Ophthalmology*, 2013, 23(5): 652-657.

- [41] Boynton G E, Woodward M A. Evolving techniques in corneal transplantation[J]. Current Surgery Reports, 2015, 3(2): 2.
- [42] Anwar M, Teichmann K D. Big-bubble technique to bare descemet's membrane in anterior lamellar keratoplasty[J]. Journal of Cataract & Refractive Surgery, 2002, 28(3): 398-403.
- [43] Seitz B, Cursiefen C, El-Husseiny M, et al. DALK and penetrating laser keratoplasty for advanced keratoconus[J]. Der Ophthalmologe, 2013, 110(9): 839-848.
- [44] Knutsson K A, Rama P, Paganoni G. Modified big-bubble technique compared to manual dissection deep anterior lamellar keratoplasty in the treatment of keratoconus [J]. Acta Ophthalmologica, 2015, 93(5): 431-438.
- [45] Blériot A, Martin E, Lebranchu P, et al. Comparison of 12-month anatomic and functional results between Z6 femtosecond laser-assisted and manual trephination in deep anterior lamellar keratoplasty for advanced keratoconus[J]. Journal Français d'Ophtalmologie, 2017, 40(6): e193-e200.
- [46] Fung S S M, Aiello F, Maurino V. Outcomes of femtosecond laser-assisted mushroom-configuration keratoplasty in advanced keratoconus[J]. Eye, 2016, 30(4): 553-561.
- [47] Buzzonetti L, Petrocelli G, Valente P, et al. Refractive outcome of keratoconus treated by big-bubble deep anterior lamellar keratoplasty in pediatric patients: two-year follow-up comparison between mechanical trephine and femtosecond laser assisted techniques[J]. Eye and Vision, 2019, 6: 1.
- [48] Shehadeh-Mashor R, Chan C C, Bahar I, et al. Comparison between femtosecond laser mushroom configuration and manual trephine straight-edge configuration deep anterior lamellar keratoplasty[J]. The British Journal of Ophthalmology, 2014, 98(1): 35-39.
- [49] Li S X, Wang T, Bian J, et al. Precisely controlled side cut in femtosecond laser-assisted deep lamellar keratoplasty for advanced keratoconus[J]. Cornea, 2016, 35(10): 1289-1294.
- [50] Li H, Chen M, Dong Y L, et al. Comparison of long-term results after manual and femtosecond assisted corneal trephination in deep anterior lamellar keratoplasty for keratoconus[J]. International Journal of Ophthalmology, 2020, 13(4): 567-573.
- [51] Lu Y, Shi Y H, Yang L P, et al. Femtosecond laser-assisted deep anterior lamellar keratoplasty for keratoconus and keratectasia[J]. International Journal of Ophthalmology, 2014, 7(4): 638-643.
- [52] Alio J L, Abdelghany A A, Barraquer R, et al. Femtosecond laser assisted deep anterior lamellar keratoplasty outcomes and healing patterns compared to manual technique [J]. BioMed Research International, 2015, 2015: 397891.
- [53] Shousha M A, Yoo S H, Kymionis G D, et al. Long-term results of femtosecond laser-assisted sutureless anterior lamellar keratoplasty[J]. Ophthalmology, 2011, 118(2): 315-323.
- [54] Yoo S H, Kymionis G D, Koreishi A, et al. Femtosecond laser-assisted sutureless anterior lamellar keratoplasty [J]. Ophthalmology, 2008, 115(8): 1303-1307.
- [55] Coskunseven E, Kymionis G D, Tsiklis N S, et al. One-year results of intrastromal corneal ring segment implantation (KeraRing) using femtosecond laser in patients with keratoconus[J]. American Journal of Ophthalmology, 2008, 145(5): 775-779.
- [56] Frost N A, Wu J, Lai T F, et al. A review of randomized controlled trials of penetrating keratoplasty techniques [J]. Ophthalmology, 2006, 113(6): 942-949.
- [57] Hashemi H, Alvani A, Seyedian M A, et al. Appropriate sequence of combined intracorneal ring implantation and corneal collagen cross-linking in keratoconus: a systematic review and meta-analysis[J]. Cornea, 2018, 37(12): 1601-1607.
- [58] Fahd D C, Alameddine R M, Nasser M, et al. Refractive and topographic effects of single-segment intrastromal corneal ring segments in eyes with moderate to severe keratoconus and inferior cones[J]. Journal of Cataract and Refractive Surgery, 2015, 41(7): 1434-1440.
- [59] Bedi R, Touboul D, Pinsard L, et al. Refractive and topographic stability of Intacs in eyes with progressive keratoconus: five-year follow-up [J]. Journal of Refractive Surgery, 2012, 28(6): 392-396.
- [60] Kymionis G D, Siganos C S, Tsiklis N S, et al. Long-term follow-up of Intacs in keratoconus [J]. American Journal of Ophthalmology, 2007, 143(2): 236-244.
- [61] Kamburoglu G, Ertan A, Saraçbaşı O. Measurement of depth of Intacs implanted via femtosecond laser using Pentacam [J]. Journal of Refractive Surgery, 2009, 25(4): 377-382.
- [62] Monteiro T, Alfonso J F, Franqueira N, et al. Predictability of tunnel depth for intrastromal corneal ring segments implantation between manual and femtosecond laser techniques[J]. Journal of Refractive Surgery, 2018, 34(3): 188-194.
- [63] Monteiro T, Alfonso J F, Freitas R, et al. Comparison of complication rates between manual and femtosecond laser-assisted techniques for intrastromal corneal ring segments implantation in keratoconus[J]. Current Eye Research, 2019, 44(12): 1291-1298.
- [64] Kapitánová K, Nikel J. Femtosecond laser-assisted intrastromal corneal segment implantation-our experience [J]. Ceska a Slovenska Oftalmologie, 2018, 74(1): 31-36.
- [65] Hashemian S J, Farschchian N, Foroutam-Jazi A, et al. Visual and refractive outcomes and tomographic changes after femtosecond laser-assisted intrastromal corneal ring segment implantation in patients with keratoconus [J]. Journal of Ophthalmic & Vision Research, 2018, 13(4): 376-382.
- [66] Abdellah M M, Ammar H G. Femtosecond laser implantation of a 355-degree intrastromal corneal ring segment in keratoconus: a three-year follow-up [J]. Journal of Ophthalmology, 2019, 2019: 6783181.
- [67] Coskunseven E, Kymionis G D, Tsiklis N S, et al. Complications of intrastromal corneal ring segment implantation using a femtosecond laser for channel creation: a survey of 850 eyes with keratoconus [J]. Acta Ophthalmologica, 2011, 89(1): 54-57.
- [68] Titiyal J S, Kaur M, Rathi A, et al. Learning curve of small incision lenticule extraction: challenges and complications [J]. Cornea, 2017, 36(11): 1377-1382.
- [68] Titiyal J S, Kaur M, Shaikh F, et al. Small incision lenticule extraction (SMILE) techniques: patient selection and perspectives[J]. Clinical Ophthalmology, 2018, 5(12): 1685-1699.
- [70] Damgaard I B, Ivarsen A, Hjortdal J. Biological lenticule implantation for correction of hyperopia: an *ex vivo* study in human corneas[J]. Journal of Refractive Surgery, 2018, 34(4): 245-252.
- [71] Liu R, Zhao J, Xu Y, et al. Femtosecond laser-assisted corneal small incision allogenic intrastromal lenticule implantation in monkeys: a pilot study [J]. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2015, 56(6): 3715-3720.
- [72] Pradhan K R, Reinstein D Z, Carp G I, et al. Femtosecond laser-assisted keyhole endokeratophakia: correction of hyperopia by implantation of an allogeneic lenticule obtained by SMILE from a myopic donor[J]. Journal of Refractive Surgery, 2013, 29(11): 777-782.
- [73] Mastropasqua L, Nubile M, Salgari N, et al. Femtosecond laser-assisted stromal lenticule addition keratoplasty for the treatment of advanced keratoconus: a preliminary study [J]. Journal of Refractive Surgery, 2018, 34(1): 36-44.
- [74] Nubile M, Salgari N, Mehta J S, et al. Epithelial and stromal remodelling following femtosecond laser-assisted stromal lenticule addition keratoplasty (SLAK) for keratoconus [J]. Scientific Reports, 2021, 11(1): 2293.
- [75] 徐海铭, 刘辉, 余洁, 等. 核黄素-紫外线 A 照射加速巩膜交联治疗豚鼠实验性近视 [J]. 中华实验眼科杂志, 2018, 36(10): 767-772.

- Xu H M, Liu H, Yu J, et al. Pulsed and continuous accelerated scleral cross-linking using riboflavin and ultraviolet A irradiation for the prevention of myopia progression in a Guinea pig model [J]. *Chinese Journal of Experimental Ophthalmology*, 2018, 36 (10): 767-772.
- [76] Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus[J]. *American Journal of Ophthalmology*, 2003, 135(5): 620-627.
- [77] Li J J, Ji P, Lin X T. Efficacy of corneal collagen cross-linking for treatment of keratoconus: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0127079.
- [78] Wollensak G. Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope[J]. *Current Opinion in Ophthalmology*, 2006, 17(4): 356-360.
- [79] Razmjoo H, Peyman A, Rahimi A, et al. Cornea collagen cross-linking for keratoconus: a comparison between accelerated and conventional methods [J]. *Advanced Biomedical Research*, 2017, 6: 10.
- [80] 张晶, 郑燕, 刘倩, 等. 快速跨上皮核黄素-紫外光角膜胶原交联治疗圆锥角膜的临床疗效和安全性评价[J]. *中华实验眼科杂志*, 2016, 34(2): 160-165.
Zhang J, Zheng Y, Liu Q, et al. Therapeutic effect and safety of accelerated transepithelial riboflavin-ultraviolet corneal collagen crosslinking for keratoconus [J]. *Chinese Journal of Experimental Ophthalmology*, 2016, 34(2): 160-165.
- [81] Shajari M, Kolb C M, Agha B, et al. Comparison of standard and accelerated corneal cross-linking for the treatment of keratoconus: a meta-analysis[J]. *Acta Ophthalmologica*, 2019, 97(1): e22-e35.
- [82] Kirgiz A, Eliacik M, Yildirim Y. Different accelerated corneal collagen cross-linking treatment modalities in progressive keratoconus[J]. *Eye and Vision*, 2019, 3(6): 16.
- [83] Dong Z X, Zhou X T. Collagen cross-linking with riboflavin in a femtosecond laser-created pocket in rabbit corneas: 6-month results[J]. *American Journal of Ophthalmology*, 2011, 152(1): 22-27.
- [84] Kanellopoulos A J. Collagen cross-linking in early keratoconus with riboflavin in a femtosecond laser-created pocket: initial clinical results [J]. *Journal of Refractive Surgery*, 2009, 25 (11): 1034-1037.
- [85] Ganesh S, Brar S. Femtosecond intrastromal lenticular implantation combined with accelerated collagen cross-linking for the treatment of keratoconus: initial clinical result in 6 eyes[J]. *Cornea*, 2015, 34(10): 1331-1339.
- [86] Mukhtar S, Ambati B K. Pediatric keratoconus: a review of the literature [J]. *International Ophthalmology*, 2018, 38 (5): 2257-2266.
- [87] Saleem M I H, Elzembely H A I, AboZaid M A, et al. Three-year outcomes of cross-linking PLUS (combined cross-linking with femtosecond laser intracorneal ring segments implantation) for management of keratoconus[J]. *Journal of Ophthalmology*, 2018, 2018: 6907573.
- [88] Jacob S, Patel S R, Agarwal A, et al. Corneal allogenic intrastromal ring segments (CAIRS) combined with corneal cross-linking for keratoconus[J]. *Journal of Refractive Surgery*, 2018, 34(5): 296-303.
- [89] da Candelaria Renesto A, Melo L A S, Jr, de Filippi Sartori M, et al. Sequential topical riboflavin with or without ultraviolet A radiation with delayed intracorneal ring segment insertion for keratoconus [J]. *American Journal of Ophthalmology*, 2012, 153(5): 982-993.
- [90] Legare M E, Iovieno A, Yeung S N, et al. Intacs with or without same-day corneal collagen cross-linking to treat corneal ectasia[J]. *Canadian Journal of Ophthalmology*, 2013, 48(3): 173-178.
- [91] Iqbal M, Elmassry A, Tawfik A, et al. Analysis of the outcomes of combined cross-linking with intracorneal ring segment implantation for the treatment of pediatric keratoconus [J]. *Current Eye Research*, 2019, 44(2): 125-134.
- [92] Ozek D, Karaca E E, Kemer O E. Accelerated corneal cross-linking with hypo-osmolar riboflavin in thin keratoconic corneas: 2-year follow-up [J]. *Arquivos Brasileiros De Oftalmologia*, 2020, 83(4): 277-282.
- [93] Koç M, Uzel M M, Koban Y, et al. Accelerated corneal cross-linking with a hypoosmolar riboflavin solution in keratoconic thin corneas: short-term results[J]. *Cornea*, 2016, 35(3): 350-354.
- [94] Srivatsa S, Jacob S, Agarwal A. Contact lens assisted corneal cross linking in thin ectatic corneas-a review[J]. *Indian Journal of Ophthalmology*, 2020, 68(12): 2773-2778.
- [95] Mazzotta C, Jacob S, Agarwal A, et al. *In vivo* confocal microscopy after contact lens-assisted corneal collagen cross-linking for thin keratoconic corneas [J]. *Journal of Refractive Surgery*, 2016, 32(5): 326-331.
- [96] Padmanabhan P, Dave A. Collagen cross-linking in thin corneas [J]. *Indian Journal of Ophthalmology*, 2013, 61(8): 422-424.
- [97] Cagini C, Riccitelli F, Messina M, et al. Epi-off-lenticule-on corneal collagen cross-linking in thin keratoconic corneas [J]. *International Ophthalmology*, 2020, 40(12): 3403-3412.
- [98] Sachdev M S, Gupta D, Sachdev G, et al. Tailored stromal expansion with a refractive lenticule for crosslinking the ultrathin cornea[J]. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 2015, 41 (5): 918-923.

Recent Progress in Femtosecond Laser in Treatment of Ophthalmic Keratoconus

Wei Shengsheng¹, Li Yong^{1***}, Li Jing^{1**}, Zhang Zhenxi^{2*}

¹ Shaanxi Eye Hospital, Xi'an People's Hospital (Xi'an Fourth Hospital), Xi'an 710004, Shaanxi, China;

² School of Life Sciences and Technology, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, Shaanxi, China

Abstract

Significance Femtosecond lasers are solid-state lasers operating in the form of pulses. By focusing on the inside of a corneal tissue, free electrons and high-temperature plasma are generated to produce photocracking, which vaporizes the tissue near the targeted area, forming high-temperature and high-pressure bubbles. The bubbles expand rapidly to open and cut the corneal tissue. The extreme focusing ability and accurate positioning of a femtosecond laser allow cutting random shapes at any position in the corneal stroma through the use of artificial intelligence, exhibiting high accuracy, good safety, and simple operation. Therefore, femtosecond lasers can be applied in corneal surgeries.

In 2000, the Food and Drug Administration approved the clinical application of femtosecond lasers in ophthalmology. The earliest femtosecond laser was mainly used to make a corneal flap in a corneal refractive surgery. Because the femtosecond laser can cut any shape in the corneal tissue with artificial intelligence, a plane parallel cut to the corneal surface in the anterior corneal surface stroma and then a perpendicular cut to the corneal surface after reserving the surrounding corneal pedicle were made to make the corneal flap for refractive surgery.

Keratoconus is mainly treated by corneal collagen cross-linking surgery, corneal transplantation, and corneal stromal lenticule transplantation. With the continuous evolution of femtosecond laser technology in corneal surgery, it has become a good auxiliary tool for various surgical treatments of keratoconus, thereby improving the predictability and safety of surgery.

Progress Currently, the femtosecond laser systems mainly used in clinics include IntraLase iFS150, Femtec 20/10, Femto LDV, Visumax, and WaveLight FS200. Different femtosecond laser systems have varying physical parameters and different advantages in corneal surgery. With the continuous advancement of femtosecond lasers and the sustained improvements in the theoretical model in ophthalmology, the lasers are widely used in other fields of ophthalmology. IntraLase iFS150, Femtec 20/10, and WaveLight FS200 can accurately make corneal flaps and perform penetration keratoplasty (PK), deep lamellar keratoplasty, corneal stromal ring segments, and so on. In 2009, the first commercial femtosecond laser system, LensX™, designed for cataract surgery was applied in clinical practice, opening new applications of femtosecond lasers in the field of ophthalmic cataract surgery. Subsequently, several similar laser systems were introduced, including Optimedica Catalyst, LENSAR®, Victus™, and so on.

PK is the main treatment for patients with keratoconus at the last stage. Femtosecond lasers can design various customized incision modes, including top hat, mushroom, and Zig-zag (Fig. 2). Given that the lower width of the top hat corneal incision is larger than the upper width, it is conducive to the adhesion of corneal graft and graft bed and increases the biological stability of the wound under the action of postoperative intraocular pressure. Femtosecond laser-assisted deep anterior lamellar keratoplasty (FS-DALK) can better preserve the integrity of the corneal structure, reduce postoperative corneal rejections, and obtain low long-term transplantation failure rates. Compared with traditional DALK surgery, FS-DALK is less complicated, provides higher interface smoothness, and possesses greater ideal postoperative visual quality. Femtosecond laser-assisted intra-corneal ring segment is widely used in the treatment of keratoconus. Femtosecond lasers are used to make semicircular or circular tunnels in the corneal stroma, and PMMA plastic ring is implanted to reduce the curvature of the anterior corneal surface. With the continuous maturity of small incision lenticule extraction (SMILE), femtosecond lasers can be used to make a corneal stromal lenticule and stromal capsule, realizing femtosecond laser-assisted corneal cross-linking and corneal stromal lenticule covering-assisted corneal cross-linking. By making a capsule in the corneal stroma and then implanting the corneal stromal lenticule that is removed after SMILE operation in hyperopia patients, the thickness and the biomechanics of the cornea can be increased. In addition, by injecting riboflavin into the corneal stromal capsule and performing a corneal cross-linking surgery, the permeability of riboflavin can be increased and the surgical effect can be improved. Thus, the use of femtosecond lasers provides effective surgical schemes for treating keratoconus.

However, various defects and risks exist in actual clinical practice, such as designing laser parameters for different surgical methods and different surgical positions; selecting the size and mode of the negative pressure suction in laser corneal refractive surgery; the high risk of surgical infection when patients are being transferred to the operating room during operation; incomplete corneal cutting caused by equipment failure; poor parameter settings, leading to intraoperative and postoperative complications. Therefore, the application of femtosecond lasers in keratoconus treatment necessitates continuous optimal designing, improvements in the surgical processes, and follow-up of long-term clinical results.

Conclusions and Prospects Femtosecond lasers have been used in ophthalmic surgery for over 20 years. The continuous development of laser technology and artificial intelligence control technology has helped achieve a smoother corneal cutting surface, a more regular corneal incision, a more accurate cutting depth, and less tissue damage. Concurrently, femtosecond lasers combined with other surgical methods expands the surgical boundaries of complex corneal diseases, shortens the operation time, improves the operation safety, provides comfortable treatment experience for patients, and introduces new methods for treating keratoconus.

Key words medical optics; femtosecond laser; keratoconus; corneal transplantation; corneal stromal ring; corneal cross-linking