

doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2017.12.01

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1000-4432.2017.12.01>

## LASIK手术前后角膜滞后量与角膜阻力因子变化量及其相关因素的多元线性回归分析

孙丽霞, 张铭志, 张日平, 熊露, 李瑾瑜, 李森茂

(汕头大学·香港中文大学联合汕头国际眼科中心, 广东 汕头 515041)

**[摘要]** 目的: 研究准分子激光原位角膜磨镶术(laser in situ keratomileusis, LASIK)前后角膜滞后量(corneal hysteresis, CH)和角膜阻力因子(corneal resistance factor, CRF)变化量, 对其相关因素进行多元线性回归分析。方法: 前瞻性研究。纳入行LASIK手术的近视眼及近视散光患者70眼(38例), 术前与术后6个月各项参数分别由眼反应分析仪(ocular response analyzer, ORA)、非接触眼压仪、超声角膜测厚仪及Pentacam眼前节分析仪测量。分析LASIK手术前后 $\Delta$ CH,  $\Delta$ CRF与术前、手术设计等参数的相关性, 并对相关参数进行多元线性回归分析。结果: 手术前后CH分别为 $(10.05 \pm 1.36)$ ,  $(8.15 \pm 0.90)$  mmHg(1 mmHg=0.133 kPa), CRF分别为 $(9.91 \pm 1.38)$ ,  $(6.92 \pm 0.88)$  mmHg, 差异均有统计学意义( $P < 0.01$ );  $\Delta$ CH与 $\Delta$ CRF分别为 $(1.90 \pm 1.15)$ ,  $(2.99 \pm 1.23)$  mmHg。 $\Delta$ CH与术前CH, CRF, 眼压(intraocular pressure, IOP), 预计切削深度(ablative depth, AD)以及AD/CCT呈正相关;  $\Delta$ CRF与术前CH, CRF, IOP, AD, AD/CCT, 术前等值球镜(spherical equivalent, SE)以及预计基质床厚度(residual stromal bed's thickness, RSBT)有相关性。采用多元线性回归对LASIK手术前后 $\Delta$ CH,  $\Delta$ CRF与术前、手术设计等各相关参数进行分析, 回归方程为:  $\Delta$ CH =  $-6.182 + 0.658CH_{术前} + 8.421AD/CCT$  ( $R^2 = 0.639$ ,  $P < 0.01$ ),  $\Delta$ CRF =  $-0.007 + 0.725CRF_{术前} - 0.014RSBT$  ( $R^2 = 0.689$ ,  $P < 0.01$ )。结论: LASIK术前后CH与预计AD和角膜厚度比值密切相关, CRF变化量与预计角膜RSBT密切相关, 在设计手术时应慎重考虑预计AD与预计RSBT。

**[关键词]** 角膜; 生物力学; 准分子激光原位角膜磨镶术

## Change of corneal hysteresis and corneal resistance factor before and after laser in situ keratomileusis and multiple linear regression analysis of the correlative factors

SUN Lixia, ZHANG Mingzhi, ZHANG Riping, XIONG Lu, LI Jinyu, LI Senmao

(Joint Shantou International Eye Center of Shantou University and the Chinese University of Hong Kong, Shantou Guangdong 515041, China)

收稿日期 (Date of reception): 2017-10-05

通信作者 (Corresponding author): 张铭志, Email: [zmz@jsiec.org](mailto:zmz@jsiec.org)

基金项目 (Foundation item): 汕头大学·香港中文大学联合汕头国际眼科中心院内基金 (10-001)。This work was supported by the Intramural Grant of Joint Shantou International Eye Center of Shantou University and the Chinese University of Hong Kong (10-001).

**Abstract** **Objective:** To discuss the change of corneal hysteresis and corneal resistance factor before and after laser in situ keratomileusis (LASIK), and to analyze their related factors by multivariate linear regression. **Methods:** In this prospective study, 70 eyes (38 patients) with myopia and myopic astigmatism undergoing LASIK were included. Related factors were measured preoperatively and at 6 months postoperatively by ocular response analyzer, noncontact tonometer (NCT), ultrasonic pachymeter, and Pentacam system. The correlation was analyzed between  $\Delta$ CH,  $\Delta$ CRF and preoperative and operative design's parameters, and correlative factors analyze.  $\Delta$ CH and  $\Delta$ CRF were analyzed by the multiple linear regression. **Results:** CH before and after LASIK were (10.05±1.36) and (8.15±0.90) mmHg, and CRF before and after LASIK were (9.91±1.38) and (6.92±0.88) mmHg. There was significant difference between preoperative and postoperative CH and CRF ( $P<0.01$ ).  $\Delta$ CH and  $\Delta$ CRF were (1.90±1.15) and (2.99±1.23) mmHg. Preoperative CH, CRF, intraocular pressure (IOP), ablative depth (AD) and AD/CCT were positive correlated with  $\Delta$ CH. Preoperative CH, CRF, IOP, AD, AD/CCT, preoperative spherical equivalent (SE) and predicted residual stromal bed's thickness (RSBT) were correlated with  $\Delta$ CRF. The regression equation of  $\Delta$ CH and  $\Delta$ CRF and influencing factors were  $\Delta$ CH = -6.182 + 0.658CH<sub>preoperative</sub> + 8.421AD/CCT ( $R^2=0.639, P<0.01$ ),  $\Delta$ CRF = -0.007 + 0.725CRF<sub>preoperative</sub> - 0.014RSBT ( $R^2=0.689, P<0.01$ ). **Conclusion:** The change of CH before and after LASIK is correlative with AD/CCT. The change of CRF before and after LASIK is correlative with predicted residual stromal bed's thickness. Ablative depth and predicted residual stromal bed's thickness should be considered carefully during the surgical design.

**Keywords** cornea; biomechanics; laser in situ keratomileusis

准分子激光原位角膜磨镶术 (laser in situ keratomileusis, LASIK) 矫治近视的有效性、安全性及预测性已得到证实<sup>[1]</sup>。由于术中切削角膜组织改变其屈光力的同时也减弱了角膜的生物力学性能, 可能导致术后医源性角膜扩张<sup>[2-3]</sup>。眼反应分析仪 (ocular response analyzer, ORA) 是基于非接触眼压计的基本原理, 可对角膜生物力学特性进行测量与描述。研究<sup>[4-5]</sup>表明: ORA 在评估角膜屈光手术前后的生物力学变化、对圆锥角膜进行鉴别诊断等方面具有重要的临床价值。本研究着重分析 LASIK 手术前后角膜滞后量 (corneal hysteresis, CH) 及角膜阻力因子 (corneal resistance factor, CRF) 变化量与术前、手术设计等参数的相关性, 并对相关参数进行多元线性回归分析, 旨在强调手术设计时应应对相关参数给予慎重考虑, 以确保手术安全。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

选取 2009 年 7 至 2011 年 1 月在汕头大学·香港中文大学联合汕头国际眼科中心屈光手术中心行 LASIK 的近视散光患者 38 例 (70 只眼), 男性 22 例, 女性

16 例。术前常规测量裸眼视力、矫正视力、裂隙灯、前置镜眼底检查、眼压 (intraocular pressure, IOP)、主视眼、电脑验光、散瞳验光、小瞳孔复光。角膜厚度测量采用德国海德堡公司的 Lolpac Advanced 超声角膜测厚仪。采用德国 OCULUS 公司的 Pentacam 眼前节图像分析系统进行角膜地形图测量, 获取角膜曲率等数据。所有患者最佳矫正视力均  $\geq 1.0$ ; 排除全身系统性病变、眼部病变、眼部手术史及外伤史。患者均同意并能够遵守临床试验的规则。本试验遵循赫尔辛基宣言, 所有患者签署知情同意书。

### 1.2 LASIK 手术方法

所有患者由经验丰富的手术医师完成手术。术前常规滴用 0.3% 泰利必妥滴眼液 3 d, 爱尔凯因眼液点眼 3 次进行表面麻醉, 48 眼用 Hansatome 角膜板层刀 (美国博士伦公司), 预计角膜瓣厚度 (flap thickness, FT) 为 160  $\mu$ m; 22 眼用 Amadeus II 角膜板层刀 (美国眼力健公司), 预计 FT 为 140  $\mu$ m, 角膜瓣直径为 8.5~9.0 mm; 掀开角膜瓣进行准分子激光切削 (Technolas 217z, 美国博士伦公司), 光学区 (optical zone, OZ) 为 5.5~6.5 mm, 使用激光机预计切削深度 (ablative depth, AD)。切削完

毕后, 将角膜瓣复位, 用BSS溶液冲洗角膜瓣下的碎屑。术后用0.3%泰利必妥滴眼液及0.1%氟米龙滴眼液点眼, 0.1%氟米龙滴眼液第1周4次, 往后每周减量1次, 1个月后停用。FT采用预计值; 术后预计剩余基质床厚度(residual stromal bed's thickness, RSBT)=术前角膜厚度-预计FT-预计AD。

### 1.3 CH与CRF检测

ORA(美国Reichert公司)是一种可采用动态双向压平过程来测量角膜生物力学特性的仪器。将一束气流射向角膜中央约3 mm的直径范围, 引起角膜内陷并致角膜第1次压平; 在气压作用下, 角膜继续内陷, 数毫秒后, 随着气压泵关闭, 射向角膜的气压迅速降低; 此时, 角膜由凹陷状态恢复至原来形态的过程中形成角膜第2次压平。角膜两次压平时的气流压力差值被ORA定义为CH, 用来描述角膜的黏滞性。ORA通过自身程序提供的函数计算出CRF, 用来描述角膜总体抵抗外力的能力。嘱患者注视绿色注视光, 每眼测量4次, 取波形分值最高者为测量值。术前与术后6个月分别测量CH与CRF。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 21.0统计学软件进行分析。对术前及术后CH和CRF的差异, CH和CRF的测量值与理论值进行配对 $t$ 检验; 并对术前及术后各临床测量参数与CH, CRF及其变化量进行Pearson相关分析(单尾检验); 对 $\Delta$ CH和 $\Delta$ CRF与各影响因素采用多元线性回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料、手术设计参数及术后情况

术后患者除干眼与视疲劳外, 无其他并发症(表1~2)。

### 2.2 手术前后CH及CRF比较

CH与CRF均较术前下降, 差异均有统计学意义( $t=13.83, 20.41; P < 0.01$ ; 表3)。

表1 患者术前一般资料( $n=70$ )

Table 1 General data of preoperative patients ( $n=70$ )

参数	数值
年龄/岁	23.76 ± 5.34 (19~40)
平均曲率/D	43.35 ± 1.22 (40.25~45.70)
CCT/ $\mu$ m	545.76 ± 20.197 (510~589)
球镜/D	-4.69 ± 1.69 (-8.25~-1.25)
散光/D	-0.70 ± 0.59 (-3.00~0)
IOP/mmHg	14.07 ± 2.41 (8~18.2)

表2 手术设计参数( $n=70$ )

Table 2 Surgical design parameters ( $n=70$ )

参数	数值
FT/ $\mu$ m	153.71 ± 9.35 (140~160)
OZ/mm	6.05 ± 0.25 (5.5~6.5)
AD/ $\mu$ m	95.16 ± 21.01 (36~147)
RSBT/ $\mu$ m	296.89 ± 26.82 (258~364)

表3 LASIK手术前后CH与CRF比较( $n=70$ ) ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of CH and CRF before and after LASIK surgery ( $n=70$ ) ( $\bar{x} \pm s$ )

参数	术前/mmHg	术后/mmHg	变化量/mmHg	$t$	$P$
CH	10.05 ± 1.36	8.15 ± 0.90	1.90 ± 1.15	13.83	<0.01
CRF	9.91 ± 1.38	6.92 ± 0.88	2.99 ± 1.23	20.41	<0.01

### 2.3 $\Delta$ CH和 $\Delta$ CRF的术前与手术设计影响因素相关分析

$\Delta$ CH与术前CH、术前CRF中度相关( $r=0.757, 0.697; P < 0.01$ ),  $\Delta$ CH和术前IOP, AD和AD/CCT低度相关( $r=0.299, P < 0.01; r=0.237, 0.224; P < 0.05$ );  $\Delta$ CRF与术前CH、术前CRF中度相关( $r=0.542, 0.778; P < 0.01$ ),  $\Delta$ CRF和术前IOP, AD, AD/CCT, SE和预计RSBT低度相关( $r=0.452, 0.405, 0.388, -0.292, -0.206; P < 0.05$ ; 表4)。CH, CRF变化量与AD, AD/CCT等参数也显示正向线性(图1~4)。

表4  $\Delta CH$ ,  $\Delta CRF$ 与术前、手术设计因素Pearson相关系数Table 4 The Pearson correlation coefficient of  $\Delta CH$  and  $\Delta CRF$  and preoperative and operative design factors

参数	CH <sub>术前</sub>	CRF <sub>术前</sub>	IOP	AD	AD/CCT	FT/CCT	SE	RSBT	CCT	FT	OZ
$\Delta CH$	0.757	0.697	0.299	0.237	0.224	-0.107	-0.159	-0.083	0.117	-0.043	0.079
$\Delta CRF$	0.542	0.778	0.452	0.405	0.388	-0.101	-0.292	-0.206	0.138	-0.020	0.063

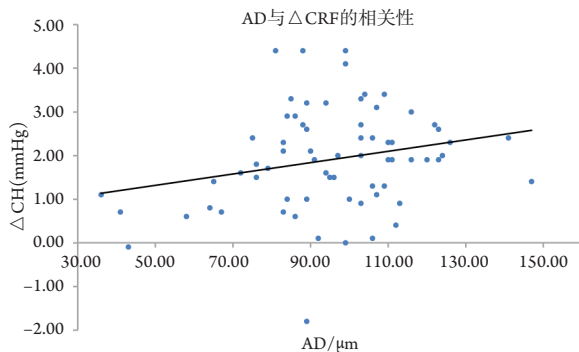
图1 AD与 $\Delta CH$ 的线性关系( $r=0.237$ ,  $P<0.05$ ;  $n=70$ )

Figure 1 Linear correlation of AD and  $\Delta CH$  ( $r=0.237$ ,  $P<0.05$ ;  $n=70$ )

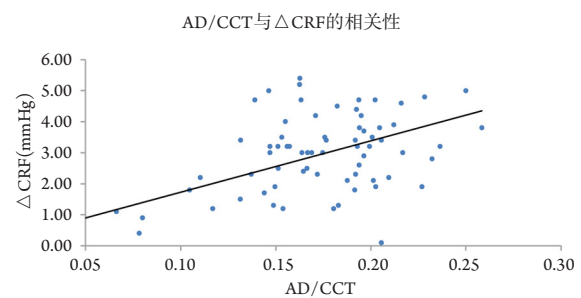
图4 AD/CCT与 $\Delta CRF$ 的线性关系( $r=0.388$ ,  $P<0.01$ ;  $n=70$ )

Figure 4 Linear correlation of AD/CCT and  $\Delta CRF$  ( $r=0.388$ ,  $P<0.01$ ;  $n=70$ )

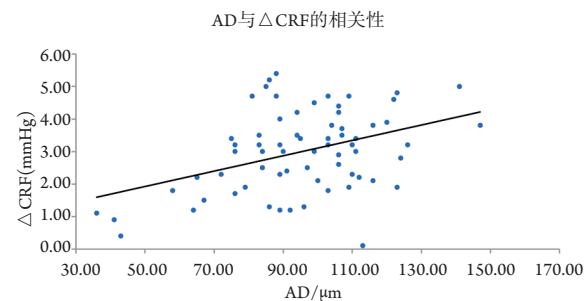
图2 AD与 $\Delta CRF$ 的线性关系( $r=0.405$ ,  $P<0.01$ ;  $n=70$ )

Figure 2 Linear correlation of AD and  $\Delta CRF$  ( $r=0.405$ ,  $P<0.01$ ;  $n=70$ )

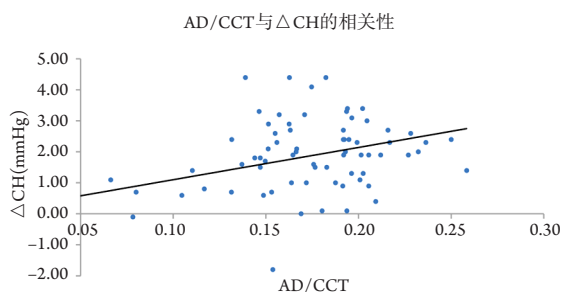
图3 AD/CCT与 $\Delta CH$ 的线性关系( $r=0.224$ ,  $P<0.05$ ;  $n=70$ )

Figure 3 Linear correlation of AD/CCT and  $\Delta CH$  ( $r=0.224$ ,  $P<0.05$ ;  $n=70$ )

## 2.4 LASIK手术前后 $\Delta CH$ 和 $\Delta CRF$ 与各相关参数的多元线性回归分析

采用逐步回归法, 将LASIK手术前后 $\Delta CH$ 和 $\Delta CRF$ 与术前和手术设计各相关参数作多元线性回归分析。分析 $\Delta CH$ 和 $\Delta CRF$ 回归方程进入分析的参数包括术前CH, 术前IOP, 术前等值球镜(spherical equivalent, SE), 预计FT, OZ直径, AD, AD/CCT, FT/CCT, (AD+FT)/CCT, 预计RSBT, CCT。回归方程为:  $\Delta CH = -6.182 + 0.658CH_{术前} + 8.421AD/CCT$ , 回归模型有统计学意义( $F=62.10$ ,  $P<0.01$ ), 回归模型的校正决定系数 $R^2=0.639$ , 提示自变量可以解释63.9%的 $\Delta CH$ 变化量。 $\Delta CRF = -0.007 + 0.725CRF_{术前} - 0.014RSBT$ , 回归模型有统计学意义( $F=77.58$ ,  $P<0.01$ ), 回归模型的校正决定系数 $R^2=0.689$ , 提示自变量可以解释68.9%的 $\Delta CRF$ 变化量。

## 3 讨论

LASIK手术<sup>[6]</sup>通过对角膜基质切削改变其屈光力的同时也减弱了其生物力学特性。ORA应用于临床使得医生对于LASIK术后角膜生物力学的变化有更加深入的认识。角膜具有黏滞性和弹性双重属性, 因此角膜在内陷的过程中吸收能量, 使其



恢复原来形态的过程变得延迟, 从而导致两次压平时压力的差值即CH<sup>[7]</sup>, 角膜向内和向外两次压平时的形变对应了初始的迅速形变和随后的缓慢形变这两个过程。前一过程可能体现了角膜胶原纤维的弹性, 而后一过程则反映了角膜基质的黏滞属性<sup>[8]</sup>。LASIK手术后CH减少, 即表现为角膜黏滞性降低, 在相同眼内压作用下更易产生角膜变形。而CRF, 主要由角膜的弹性所决定, 反映角膜总体抵抗外力的能力, 在LASIK术后减少也反映手术造成的角膜组织的削弱及整体硬度的减少。

LASIK术后CH与CRF值下降和诸多因素有关, Ortiz等<sup>[9]</sup>提出LASIK术后角膜生物力学特性减弱相关机制: 切削角膜基质导致的角膜厚度变薄和制作角膜瓣破坏角膜基质纤维板层和前弹力层。本研究显示LASIK手术前后 $\Delta$ CH比 $\Delta$ CRF小, 提示 $\Delta$ CRF用于描述角膜生物力学特性下降的价值可能优于 $\Delta$ CH。本研究发现 $\Delta$ CH和 $\Delta$ CRF均与术前的CH, CRF, IOP, AD, AD/CCT呈正相关,  $\Delta$ CRF与SE, RSBT呈负相关; 且 $\Delta$ CRF与AD, AD/CCT的相关性较 $\Delta$ CH更强, 与Chen等<sup>[4,10]</sup>的研究结果一致。提示CRF手术前后的下降程度更能反应角膜生物力学特性的减弱程度, 其机制可能是切削了角膜基质使得角膜厚度变薄, 从而导致术后角膜生物力学特性下降。术前SE与 $\Delta$ CRF呈负相关, 与Chen等<sup>[11]</sup>的报道一致, 但与 $\Delta$ CH不相关。本研究的预计剩余角膜RSBT与 $\Delta$ CRF呈负相关, 而与 $\Delta$ CH无相关性, 也提示CRF用于描述角膜生物力学特性下降的价值可能优于CH。

术后圆锥角膜是LASIK术后严重的并发症, 本研究显示近视LASIK术后6个月CH与CRF值均较术前下降, 与其他的研究<sup>[4,11-12]</sup>结果一致。本研究报道LASIK手术前后 $\Delta$ CH与 $\Delta$ CRF分别为(1.90±1.15)与(2.99±1.23) mmHg。刘睿<sup>[13]</sup>报道中国人CH与CRF在圆锥角膜组为(7.1±1.6)与(6.34±1.5) mmHg, 明显低于正常眼的(10.14±1.3)与(10.54±1.6) mmHg, 分别比正常眼下降(3.04±0.3)与(4.2±0.3) mmHg。本研究LASIK手术前后 $\Delta$ CH与 $\Delta$ CRF的均数介于刘睿报道的正常人和圆锥角膜患者差值的均数之间, 提示当LASIK术后患者的CH与CRF下降至一定程度, 可能发生术后圆锥角膜。且CH与CRF下降幅度越大, 术后发生圆锥角膜的可能性越大。本研究通过采用多元线性回归对LASIK手术前后 $\Delta$ CH与 $\Delta$ CRF与术前和手术设计各相关参数进行分析, 发现预计AD及预计角

膜RSBT是手术设计的重要参数。

然而, 本研究仍有些不足之处, 譬如没有分析ORA的原始波形参数、样本量偏小等, 以上不足之处有待以后进一步研究完善, 在后续的研究中可以考虑建立角膜屈光手术前后角膜生物力学参数的变化量的预测方程, 为手术的安全性提供参考。

综上所述, LASIK手术前后CH与预计AD和角膜厚度比值密切相关, CRF变化量与预计RSBT密切相关。在LASIK术前检查时, 应准确测量术前角膜厚度; 在设计手术时慎重考虑预计AD与预计RSBT, 确保手术的安全。

## 参考文献

1. Pesando PM, Ghiringhello MP, Tagliavacche P. Excimer laser in situ keratomileusis for myopia[J]. J Refract Surg, 1997, 13(6): 521-527.
2. Seiler T, Koufala K, Richter G. Iatrogenic keratectasia after laser in situ keratomileusis[J]. J Refract Surg, 1998, 14(3): 312-317.
3. Randleman JB, Russell B, Ward MA, et al. Risk factors and prognosis for corneal ectasia after LASIK[J]. Ophthalmology, 2003, 110(2): 267-275.
4. Chen S, Chen D, Wang J, et al. Changes in ocular response analyzer parameters after LASIK[J]. J Refract Surg, 2010, 26(4): 279-288.
5. Luz A, Lopes B, Hallahan KM, et al. Discriminant value of custom ocular response analyzer waveform derivatives in forme fruste keratoconus[J]. Am J Ophthalmol, 2016, 164: 14-21.
6. 李华, 王雁, 窦瑞, 等. 不同侧切角对飞秒激光辅助的LASIK术后角膜生物力学影响的对比研究[J]. 中华眼科杂志, 2017, 53(1): 23-32.  
LI Hua, WANG Yan, DOU Rui, et al. Comparison of the effects of different side-cut angles on corneal biomechanical properties after femtosecond laser assisted-laser in situ keratomileusis[J]. Chinese Journal of Ophthalmology, 2017, 53(1): 23-32.
7. Luce DA. Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer[J]. J Cataract Refract Surg, 2005, 31(1): 156-162.
8. Shah S, Laiquzzaman M, Cunliffe I, et al. The use of the Reichert ocular response analyser to establish the relationship between ocular hysteresis, corneal resistance factor and central corneal thickness in normal eyes[J]. Cont Lens Anterior Eye, 2006, 29(5): 257-262.
9. Ortiz D, Piñero D, Shabayek MH, et al. Corneal biomechanical properties in normal, post-laser in situ keratomileusis, and keratoconic

- eyes[J]. J Cataract Refract Surg, 2007, 33(8): 1371-1375.
10. Uzbek AK, Kamburoğlu G, Mahmoud AM, et al. Change in biomechanical parameters after flap creation using the Intralase femtosecond laser and subsequent excimer laser ablation[J]. Curr Eye Res, 2011, 36(7): 614-619.
  11. Chen MC, Lee N, Bourla N, et al. Corneal biomechanical measurements before and after laser in situ keratomileusis[J]. J Cataract Refract Surg, 2008, 34(11): 1886-1891.
  12. Jhanji V, Chan TC, Li WY, et al. Conventional versus inverted side-cut flaps for femtosecond laser-assisted LASIK: laboratory and clinical evaluation[J]. J Refract Surg, 2017, 33(2): 96-103.
  13. 刘睿, 褚仁远, 周行涛, 等. 正常角膜及圆锥角膜的生物力学特性比较研究[J]. 中华眼科杂志, 2009, 45(6): 509-513.
- LIU Rui, CHU Renyuan, ZHOU Xingtao, et al. A compare study on cornea biomechanical properties in normal and keratoconic eyes[J]. Chinese Journal of Ophthalmology, 2009, 45(6): 509-513.

**本文引用:** 孙丽霞, 张铭志, 张日平, 熊露, 李瑾瑜, 李森茂. LASIK 手术前后角膜滞后量与角膜阻力因子变化量及其相关因素多元线性回归分析[J]. 眼科学报, 2017, 32(4): 213-218. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2017.12.01

**Cite this article as:** SUN Lixia, ZHANG Mingzhi, ZHANG Riping, XIONG Lu, LI Jinyu, LI Senmao. Change of corneal hysteresis and corneal resistance factor before and after laser in situ keratomileusis and multiple linear regression analysis of the correlative factors[J]. Yan Ke Xue Bao, 2017, 32(4): 213-218. doi: 10.3978/j.issn.1000-4432.2017.12.01