

• 综述 •

飞秒激光应用于晶状体手术的研究进展

张佳莹¹ 魏志义² 顾瑛^{1*}

摘要

本世纪初科学家们开始研究利用飞秒激光在晶状体内部制作滑动的立体切面,以改变晶状体内部胶原纤维的僵硬状态,提高晶状体弹性,进而治疗老视。实验结果初步表明激光切割后晶状体变形力平均提高 16%,术后 6 个月内观察晶状体透明度不发生变化,视网膜病理检测无异常;2009 年,飞秒激光辅助的白内障手术也取得突破性进展,利用飞秒激光制作个性化角膜切口、切割晶状体前囊膜、碎核,实验结果初步表明,飞秒激光撕囊较手工撕囊更为光滑、呈完整圆形,术后人工晶体位置居中,飞秒激光碎核可使白内障术中应用的超声能量减少 43%,手术时间平均缩短 51%,术后并发症轻微。

关键词 飞秒激光; 白内障手术; 老视; 切割

中图分类号: R312; R776

文献标识码: A

文章编号: 1003-9430(2012)06-0399-05

Updates on the Study of Femtosecond Laser-Assisted Lens Surgery

ZHANG Jia-ying¹, WEI Zhi-yi², GU Ying^{1*}

1. Department of Laser Medicine, The General Hospital of PLA, Beijing, 100853 China 2. Chinese Academy of Sciences, Institute of Physics

ABSTRACT

Femtosecond (fs) laser has been used to make slides inside crystalline lens to cut off stiff collagenous fibers for presbyopia treatment since 2001. Study results showed that porcine lens' deforming force was raised by 16% in average after such cut-off and rabbits' lens transparency and retina structure were not affected in 6 months after the operation. Fs laser was also used to make corneal incision, cut anterior lens capsule, and crush lens core in fs laser-assisted cataract surgery. Study results illustrated that anterior lens capsule was cut more smoothly and roundly with fs laser than by hand. The position of IOL was right in the center. Phaco energy was reduced by 43% and operating time was shortened by 51% after lens core was dealt with by fs laser. The complications were slight.

Key words Femtosecond laser; Cataract surgery; Presbyopia; Cut

1982 年第一束钛宝石飞秒激光在美国麻省理工大学林肯实验室产生,钛宝石激光代替了染料激

光产生可调谐的超快激光,其后飞秒激光技术迅速发展成熟。飞秒激光利用其极短的脉冲宽度

基金资助: 中国博士后科学基金资助项目(201150M1537) 国家重大科学仪器设备开发专项(2012YQ03012607) 北京市自然科学基金资助项目(4122090)

作者单位: 1. 中国人民解放军总医院激光医学科(北京市,100853) 2. 中国科学院物理研究所 光物理重点实验室

作者简介: 张佳莹(1977~),女,黑龙江哈尔滨人,副主任医师,副教授,主要研究方向为激光在眼科手术中的应用。

* 通讯作者:

(10^{-15} s 量级)、极小的单脉冲能量(微焦耳量级)与极高的峰值功率密度($\sim 10^{13}$ W/cm² 量级)等特性,逐渐成为生物医学领域中示踪、诊断与治疗的独特光子技术手段。其在医学领域主要被用于时间选通门扫描成像技术、光学相干层析成像技术、逆问题算法图像成像技术以及双光子荧光诊断与治疗技术。利用其光致破裂生物学效应,飞秒激光也作为精准(精确度达微米数量级)光刀应用于临床医疗工作中。

在临床医学治疗领域,鉴于人眼的光学特性及视觉系统对治疗精确性的要求,高度精确的飞秒激光最先并且最频繁地应用于眼科。2000 年 1 月,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准飞秒激光用于准分子激光原位角膜磨镶术(Laser-Assisted *in situ* Keratomileusis, LASIK),以代替机械角膜板层刀制作角膜瓣,所用激光波长 1 020 ~ 1 060 nm,脉冲宽度数百飞秒,单脉冲能量数个微焦耳,脉冲重复频率 100 kHz,切割角膜精确度可达到十几个微米。随后,飞秒激光又相继应用于角膜移植等其他角膜手术中。十多年来,临床手术结果表明飞秒激光用于角膜切割手术精确、高效、安全、便捷,是理想的眼科手术工具。

在此基础上,依据 Krueger 等^[1]与 Myers 1998 年提出的光学晶状体调节(photophaco modulation)与光学晶状体缩小(photophaco reduction)理论,2001 年,科学家们将飞秒激光透过角膜进一步聚焦在晶状体内部,同样利用其光致破裂生物学效应切断老化晶状体内部僵硬的胶原纤维,研究此方法对老视的治疗效果;2009 年,飞秒激光辅助的白内障手术术式的研发也取得突破性进展^[2]。继角膜手术之后,飞秒激光应用于晶状体手术的研究也得以开展并取得初步肯定的结果。

当中心波长位于近红外波段的飞秒激光到达眼组织时,源于角膜与晶状体超微结构与波长的关联,眼组织对近红外光几乎不发生吸收或散射。当光束聚焦在晶状体内部时,百飞秒的脉冲宽度使得微焦耳的脉冲能量在焦点处产生约 10^{13} W/cm² 的峰值功率密度,晶状体组织吸收光子能量产生等离子体,等离子体吸收能量后体积发生进一步膨胀产生冲击波与气穴效应,该过程中伴随产生的大量气泡的体积不断振荡,最终迅速向内塌陷并释放能量,切断焦点处的胶原纤维,由此完成在晶状体内部的切割过程。

飞秒激光晶状体切割术治疗老视研究进展

老视是源于人眼生理性老化的视近功能异常,在 40 ~ 45 岁人群中开始发生,伴随近 15 年的近方视力损害。关于老视的治疗方法人类已经探索了几个世纪,但包括近年来提出的人工晶体植入术、巩膜扩张术,以及单眼视觉等方法在内,各种手段均存在其自身局限性,手术效果不确切,且各种方法实为针对老视的度数或是非调节因素进行矫正,而非针对眼调节机制的真正的动力学治疗方法。目前临床中仍以配戴老花镜矫正老视人群近方视力这一古老的方法作为主要干预手段。

本世纪初,Holger Lubatschowski 带领的德国科研团队从 Helmholtz 经典眼调节理论出发,针对老视起源于晶状体内部胶原纤维老化并进行性向中心压缩、晶状体密度不断增大直至晶状体硬化、失去自身弹性这一过程,开始进行利用飞秒激光切断硬化的胶原纤维、改善晶状体弹性、恢复晶状体变形能力,从而纠正老视的研究^[3-5]。他们的研究依据人眼对光的透射光谱与视网膜对光的吸收光谱,选择中心波长 800 nm 的钛宝石飞秒激光器作为激光光源;依据光致破裂的能量积分通量与激光脉宽的关系,选用约 100 fs 的脉冲宽度;依据飞秒激光光致组织破裂阈值及人眼对该参数激光的最大允许辐照量,选用数个微焦耳的单脉冲激光能量;依据视网膜热平衡损伤规律,确定激光脉冲重复频率为 5 kHz,并搭建了激光切割实验台(图 1A 见第 419 页)^[6]。

利用激光扫描振镜将如上参数的飞秒激光在晶状体内部的 x-y 平面上进行扫描切割;利用消色差 F-theta 平场聚焦透镜将激光聚焦至直径约 5 μ m 大小的焦斑;利用电动平移台将焦斑在 z 轴方向上移动,实现在晶状体内部不同深度的平面上进行切割;为消除角膜曲率对光束的影响,利用玻璃板将角膜表面压平;利用负压吸环固定眼球;在晶状体前囊膜下约 1 mm 处切割高度为 1.5 mm 的轮状立体图形(图 1B 见第 419 页)^[6]。

实验研究分别以离体猪眼、在体兔眼、离体人尸眼为对象进行激光切割^[5-7],术后即刻结果见图 2 第 420 页。

依据离位晶状体可被视为相当于在体最大调节状态下的晶状体,得到对激光切割前、后晶状体弹性进行评价的两种方法:(1)直接测量法。观察切割前、后晶状体矢状位厚度变化,如切割后其矢状位厚度增加,则认为晶状体自身弹性回缩力增加,变形能

力提高^[8]; (2) Fisher 旋转实验测量法(图 3 见第 420 页)^[8]。将解剖出的晶状体放置于高速旋转台上,利用 1 620 rpm 左右的旋转速度对晶状体施加离心力,体外模拟去调节状态,利用 CCD 拍摄晶状体图像,软件测量晶状体在最大调节状态与去调节状态下的矢状位中心厚度,比较激光切割前、后晶状体弹性变化。

该研究方向近 10 年的实验研究结果初步显示:利用飞秒激光切断晶状体内部僵硬的胶原纤维可有效增加晶状体弹性,提高其变形能力(人尸眼晶状体矢状位厚度在切割后即刻平均增加 $(97 \pm 14) \mu\text{m}$, Fisher 旋转实验显示在 1 620 rpm 旋转速度下,晶状体变形力平均提高 16%^[8]);通过在体兔眼实验研究显示该方法安全,切割后 6 个月未见兔眼晶状体形成白内障或有形成白内障的趋势(图 4 见第 420 页),病理结果显示术后 3 个月激光对晶状体胶原纤维的破坏作用局限于切割位点而未造成周边纤维或整体晶状体的混浊,视网膜颗粒层细胞形状、直径及密度未见明显改变(图 5 见第 421 页),眼内未见炎症细胞反应^[8]。

飞秒激光辅助的白内障手术研究进展

如果晶状体胶原纤维进一步老化且向中心压缩,致使晶状体透明度发生改变,出现混浊,则由老视发展为另一种年龄相关性晶状体病变——年龄相关性白内障。白内障是全球主要致盲眼病之一,高发于 60 岁以上人群。在我国,随着医疗技术与人民生活水平的提高以及国家防盲政策的支持,白内障患者逐步得到医治,但其目前仍为我国第一位致盲眼病。关于白内障的治疗,于上世纪 60 年代中期提出了“超声乳化白内障手术”的概念,1966 年第一台超声乳化仪问世,而今经过数次更新换代,目前的超声乳化医疗设备已趋近完善,手术技术也日臻成熟,超声乳化白内障囊外摘除及人工晶体植入术已经成为现今全球治疗白内障的主流手术方式。

然而,参照 2006 年英国的一项基准研究制定的正常眼白内障术后屈光标准——55% 的患者术后眼屈光度应在 $\pm 0.50 \text{ D}$ 之间、85% 的患者应在 $\pm 1.00 \text{ D}$ 之间^[9],经病例调查研究发现,依赖目前的白内障超声乳化手术方法与生物统计学技术,实际上只有 45% 的患者在白内障超声乳化手术后视觉屈光度在 $\pm 0.50 \text{ D}$ 之间,6% 的患者术后仍然存留大于 2.00 D 的屈光不正^[9]。究其原因,术后不够理想的屈光度主要来源于超声乳化手术中手工连续撕囊或截囊

的不精确,甚至偶有发生囊膜向后撕裂的术中并发症,而撕开的前囊袋口是否完美居中、是否为平滑规整的圆形,将直接关系到术后人工晶体在囊袋中的位置是否居中、是否相对于眼轴位置适当、是否能够使调节型人工晶体确切发挥调节功能,而这些都是术后人工晶体眼视觉屈光度是否精准的决定性因素。遗憾的是,无论术者的撕囊技巧如何高超,手工撕囊的精确性与可重复性是有限的。这也正是长期以来科学家们寻求种种机械方法取代手工撕囊的缘由。

另一方面,在晶状体乳化过程中,需要较高的超声能量才可以利用其破碎效应与空化效应使晶状体核达到乳化从而被吸出,此过程产生的热量会对角膜切口造成灼伤导致术后前房不形成,甚至脉络膜脱离等术后并发症;较高的超声能量、较长的手术时间、术中前房压力的波动等,都进一步考验晶状体囊袋后囊膜的坚固性,超乳手术中后囊膜发生破裂致使晶状体核脱入至玻璃体腔内、甚至不完整的囊袋无法允许正常安放人工晶体至囊袋内的术中并发症也并不少见;再者,由于水冷所需的灌注装置使超乳手柄的最小直径受到限制,且角膜切口的尺寸必须确保手柄较为顺畅的通过,这使得术后由于角膜一定尺寸的切口愈合带来的散光等屈光不正难以避免。这些术中、术后出现的问题也都将严重影响患者的术后视力。

上世纪 80 年代中期,国外开始研究利用短紫外光和近红外光的光学击穿效应代替超声对晶状体进行乳化来完成白内障手术,但准分子激光与皮秒脉宽激光由于技术问题、设备昂贵以及与激光射线相关的危险性限制了其应用研究的进展;目前已被 FDA 批准用于白内障手术临床试验的 Er:YAG 与 Nd:YAG 激光,也由于其对晶状体的乳化速度相对慢、手术时间相对长,且对晶状体硬核的处理存在困难等原因限制了其在临床的进一步推广应用。

2009 年,科学家们利用飞秒激光进行白内障手术的实验研究取得了阶段性进展^[10]。使用 LenSx、LensAR 与 Optimedice 三种商业飞秒激光医疗设备,以猪眼为实验对象,开展了小样本初步实验。结果表明,利用飞秒激光光致破裂作用可以对晶状体前囊膜进行完美的环形切割,具有极高的可重复性、一致性与精确性;切开后的囊袋由于各向受力均等,其对抗牵拉的能力强,囊袋坚实(图 6 见第 421 页);术后人工晶体光学区与囊袋的重合性在 360° 范围内完美一致(图 7 见第 421 页)^[10,11]。

利用飞秒激光的光致破裂效应对晶状体核进行空间碎裂,之后再使用很小的超声能量(甚至无需再使用超声能量)经超乳手柄与/或助吸头吸出晶状体碎块,将有效减少甚至避免使用超声乳化晶状体过程中所有并发症的发生(图 8 见第 422 页)^[11]。初步实验研究结果表明,利用飞秒激光在白内障术中碎核可使其后使用的超声能量减少 43%,手术时间平均缩短 51%,术后第 1 天角膜水肿、前房闪辉等并发症轻微(1 周后症状完全消失)。激光系统易于操作^[12]。

另外,在飞秒激光 LASIK 手术与角膜移植手术基础上,利用飞秒激光在白内障手术中制作角膜切口技术成熟,切口精确、规整、密闭性好、重复性高;光纤直径小于 1 mm,切口尺寸只受到助吸装置与人工晶体推注器尺寸的限制,且如上进出前房的器械对切口几乎无热损伤;通过个性化手术方案设计,利用角膜切口位置可对术前散光进行精确的校正。这些都将最大程度获得术后正常屈光状态,优化术后视力。

总结与展望

鉴于眼科屈光手术所要求的特殊精密性,毫无疑问,超短脉冲激光(飞秒激光与正在研发中的阿秒激光)以其卓越的精准性能必将是眼科手术工具之首选。历经 10 年,飞秒激光在 LASIK 手术中成功制作角膜瓣已经显示了超快激光技术应用于临床眼科屈光手术的成熟与稳定^[12,13],为飞秒激光在眼科其他领域的进一步应用创造了良好的开端与基础;将飞秒激光更深地聚焦在内眼的晶状体内部进行切割用以治疗老视与白内障的创新应用研究已获得初步肯定的结果,但距真正走向临床应用尚需复杂而全面的探索过程,存在众多科学与技术问题需要通过医学、光学与生物医学工程学工作者的合作以逐一探讨与解决。

随着全球人口构成进入老龄化、人均寿命延长,且中、老年人对近距离用眼需求与视觉质量要求的提高,继以青年人高发的近视被 LASIK 手术较为完善的解决之后,对老视与白内障的完美治疗已经成为全球眼科医生所必须面对并重视的以中、老年人为受众群体的医疗任务。日益成熟的先进飞秒激光器技术将使老视与白内障手术成为真正意义上的屈光手术,使其临床治疗效果步入渐趋完美的境地——保留完整的晶状体囊膜、植入注入式人工晶体充填囊袋、重新获得晶状体的透明性与生理调节功能,

最终完成人工晶状体移植,这将是晶状体领域临床与科研工作者的最终梦想。

参考文献

- [1] Krueger RR, Sun XK, Stroh J, *et al.* Experimental increase in accommodative potential after neodymium: yttrium-aluminum-garnet laser photodisruption of paired cadaver lenses [J]. *Ophthalmology*. 2001,108:2122-2129.
- [2] Nagy Z, Takacs A, Filkorn T, *et al.* Initial clinical evaluation of an intraocular femtosecond laser in cataract surgery [J]. *J Refract Surg*, 2009,25: 1053-1060.
- [3] F. Dausinger, F. Lichtner, H. Lubatschowski. Femtosecond Technology for Technical and Medical Applications [J]. *Topics Appl. Phys.* 2004, 96: 187-203.
- [4] Ronald R. Krueger, Jerry Kuszak, Holger Lubatschowski, *et al.* First safety study of femtosecond laser photodisruption in animal lenses: Tissue morphology and cataractogenesis [J]. *J Cataract Refract Surg*. 2005, 31: 2386-2394.
- [5] Tammo Ripken, Uwe Oberheide, Michael Fromm, *et al.* fs-Laser induced elasticity changes to improve presbyopic lens accommodation [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008,246: 897-906.
- [6] Silvia Schumacher, Uwe Oberheide, Michael Fromm, *et al.* Femtosecond laser induced ? exibility change of human donor lenses [J]. *Vision Research*. 2009, 49: 1853-1859.
- [7] Holger Lubatschowski, Silvia Schumacher, Michael Fromm, *et al.* Femtosecond lentotomy: generating gliding planes inside the crystalline lens to regain accommodation ability [J]. *J. Biophoton*. 2010,3: 265-268.
- [8] Gale RP, Saldana M, Johnston RL, *et al.* Benchmark standards for refractive outcomes after NHS cataract surgery [J]. *Eye (Lond)*. 2009,23: 149-152.
- [9] Murphy C, Tuft SJ, Minassian DC. Refractive error and visual outcome after cataract extraction [J]. *J Cataract Refract Surg*. 2002,28: 62-66.
- [10] Nichamin LS, Teuma EV. The use of femtosecond lasers to create corneal incisions [abstract]. In: Program and Abstracts of American Society of Cataract and Refractive Surgeons Symposium on Cataract [J]. *IOL and Refractive Surgery*; 2010,9-14. Boston, Massachusetts.
- [11] Lingmin He, Katrina Sheehy and William Culbertson. Femtosecond laser-assisted cataract surgery [J]. *Current Opinion in Ophthalmology*, 2011,22: 43-52.
- [12] Liu X, Kurtz RM, Braun A, *et al.* Intrastromal corneal surgery with femtosecond laser pulses [J]. *Conference on Lasers and Electro-Optics*. 1997 OSA Technical Digest Series (Optical Society of America, Washington DC).

1997,11:169.

Hannover, 2002.

[3] Heisterkamp A. Einsatz ultrakurzer Laserpulse in der re-fraktiven Laserchirurgie [D]. Dissertation, Universitaet

(收稿日期: 2012-07-19)

· 消息 ·

欢 迎 订 阅

《临床操作技术规范·激光医学分册》和《临床诊疗指南·激光医学分册》

《临床操作技术规范·激光医学分册》中华医学会激光医学分会主编,人民军医出版社 2010 年 4 月出版,定价 62 元。《临床诊疗指南·激光医学分册》中华医学会激光医学分会主编,人民卫生出版社 2010 年 1 月出版,定价 26 元。

为方便读者购买,本刊编辑部代办邮购,欲购买者请经邮局汇款至本刊编辑部。如需挂号邮寄,每本增加挂号费 3 元。

本刊地址:北京市复兴路 28 号东楼南 421 室 邮政编码:100853

电话:010-66937194

传真:010-68222584

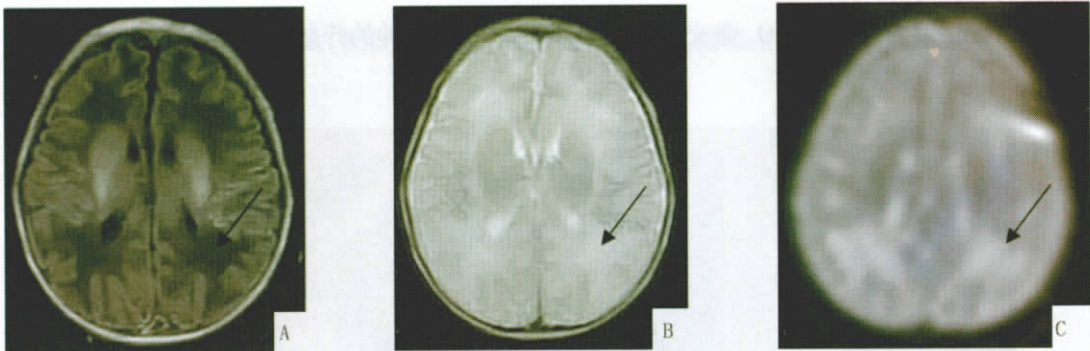


图 2 足月产儿中度 HIE 的 MRI 轴位图像

A. T1WI 图像 B. T2WI 图像 C. DWI 图像

显示左侧额叶、双侧枕叶脑白质水肿,以双侧枕叶皮层下白质水肿为明显(黑色箭头),灰白质分界模糊,脑回肿胀、脑沟变浅,侧脑室受压变窄不明显

Fig. 1 Axial MRI images of a full term infant with moderate HIE

A. the T1WI axial image B. the T2WI axial image C. the DWI axial image

MR imaging show that there are significant edemas in the left frontal lobe, as well as in the bilateral occipital and suboccipital white matters; the demarcation between the gray matter and white matter is vague;

the gyrus is edematous; the sulci gets shallow; narrowing of the lateral ventricles under pressure is not significant

张佳莹等 飞秒激光应用于晶状体手术的研究进展(见正文第 399 页)

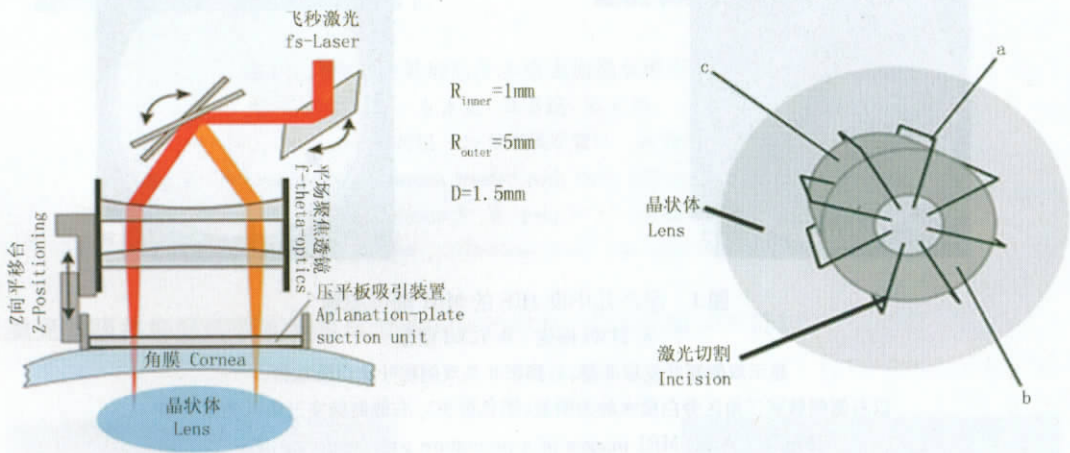


图 1 激光切割实验台搭建示意图

A. 扫描、聚焦、固定系统示意图

B. 切割图案(a. 矢状位星形切割;b. 冠状位环状切割;c. 矢状位圆柱状切割;R_{inner}:内环直径;R_{outer}:外环直径;D:高度)

Fig. 1 Schematic diagram of laser cutting setup

A. Schematic diagram of scanning, focusing, and fixation system

B. Cutting pattern (a. Star-like cutting in sagittal direction; b. Circle cutting in coronal direction;

c. Cylindroid cutting in sagittal direction; Rinner: diameter of inner circle;

Router: diameter of outer circle;D: Height)

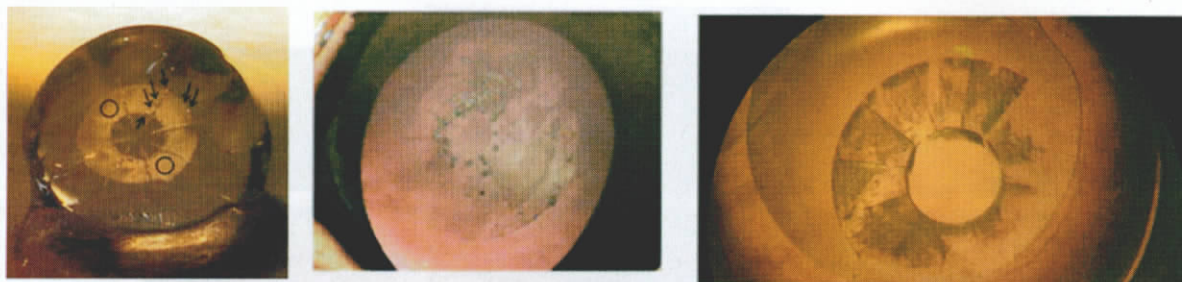


图 2 激光切割晶状体术后即刻

A. 离体猪眼(○. 冠状位切割较平滑;→. 矢状位切割见较多气泡) B. 在体兔眼 C. 离体人尸眼

Fig. 2 Images obtained immediately after laser cutting surgery

A. Cutting on porcine eyeball *in vitro*

(○: smooth cut in coronal position; →: a few bubbles in the cut of sagittal position)

B. Cutting on rabbit eyeball *in vivo* C. Cutting on cadaver eyeball *in vitro*



图 3 晶状体弹性评估设备示意图

Fig. 3 Schematic diagram of lens elasticity estimation system

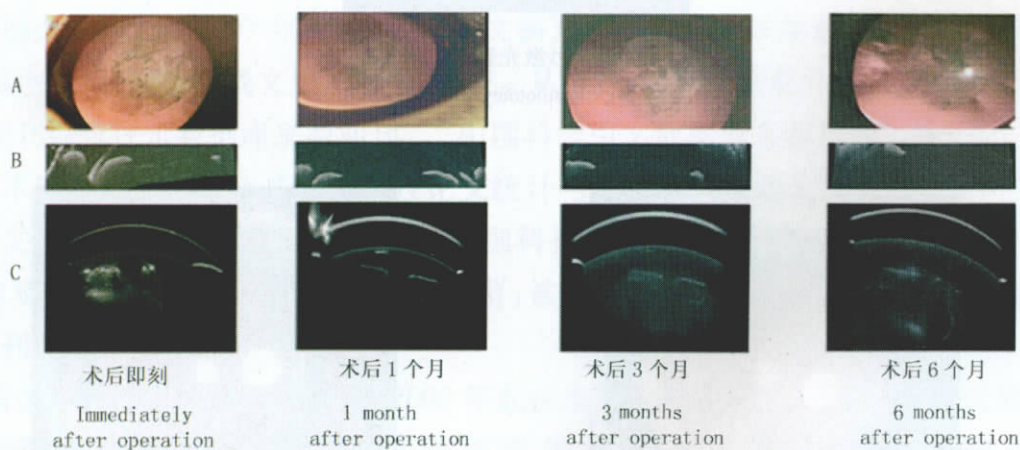


图 4 术后晶状体透明性评估

A. 手术显微镜图像 B. OCT 图像 C. Scheimpflug 图像

Fig. 4 Post-operative lens transparency estimation

A. Image of operative microscope

B. Image of OCT C. Image of Scheimpflug

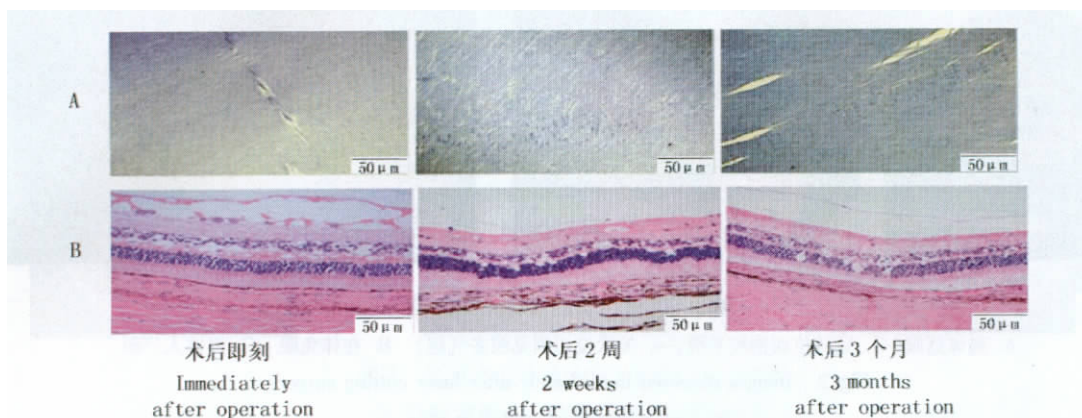


图 5 术后晶状体、视网膜组织病理学图像 HE × 200

A. 晶状体 B. 视网膜

Fig. 5 Post-operative pathology images of lens and retina HE × 200

A. Lens B. Retina

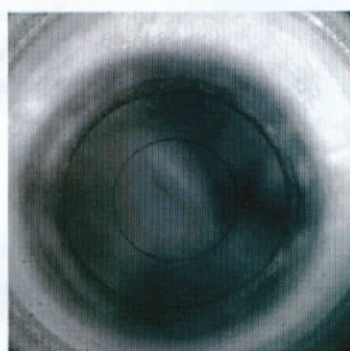


图 6 飞秒激光囊膜切开术

Fig. 6 Capsulotomy with fs laser

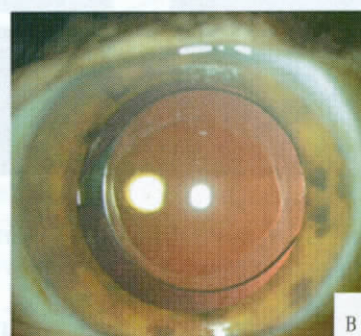
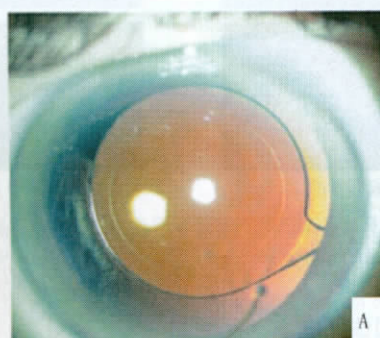


图 7 人工晶体植入术后图像

A. 飞秒激光囊膜切开与人工晶体植入术后 1 个月 B. 手工撕囊与人工晶体植入术后 1 个月

Fig. 7 Images of IOL implantation

A. 1 month after capsulotomy with fs laser and IOL implantation

B. 1 month after capsulotomy by hand and IOL implantation

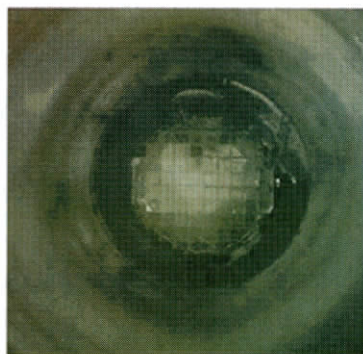


图 8 500 μm 光斑间距形式的白内障激光碎核

Fig. 8 Crashing lens core with fs laser
in 500 μm spacing pattern

· 启事 ·

欢 迎 投 稿

欢 迎 订 阅

《中国激光医学杂志》1992 年创刊至今已 21 年,1999 年第 9 卷起扩版增容,信息量大大增加,使本刊的学术地位进一步提高,在国内外的影响日益增强。2004 年已被国际检索系统俄罗斯《文摘杂志》收录,2007 年被美国《化学文摘》收录。从 2003 年起,本刊改为铜版纸印刷、可刊印彩色图片,使杂志载文更加清晰、美观。从 2005 年起改为双月刊。目前本刊已成为“中国学术期刊综合评价数据库来源期刊”、“中国科学引文数据库来源期刊”,被《中国期刊网》、《中国学术期刊(光盘版)》、《中国科技论文统计与引文分析数据库》(CSTQ)《中国学术期刊文摘》全文收录,同时加入了国家科技部中国科技信息所、万方数据公司开发的 CHINAINFO 网络信息资源系统电子期刊和数字化期刊群,被科技部“中国科技论文统计源课题组”定为“核心期刊”。

为满足广大读者的需求,本刊从 2000 年起由全国各地邮局统一发行(邮发代号:82-251)。本刊编辑部同时常年办理邮购(每期每册 25 元,全年 150 元,免费邮寄),经邮局汇款至本刊编辑部,款到即寄。

本刊地址:北京市复兴路 28 号东楼南 421 室 邮政编码:100853

电话:010-66937194

传真:010-68222584