

非甾体抗炎药对于 LASIK 术后干眼的疗效分析

马玲^{1,2}, 杜显丽², 陈敏²

作者单位:¹(266071)中国山东省青岛市,青岛大学临床医学院
临床医学系眼科专业;²(266071)中国山东省青岛市,山东省眼
科研究所

作者简介:马玲,女,在读硕士研究生,研究方向:角膜病。

通讯作者:陈敏,博士,副主任医师,研究方向:角膜病。minqd@
hotmail.com

收稿日期:2012-03-15 修回日期:2012-04-09

Efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs for dry eye after laser-assisted *in situ* keratomileusis

Ling Ma^{1,2}, Xian-Li Du², Min Chen²

¹Department of Ophthalmology, Clinical College of Qingdao University, Qingdao 266071, Shandong Province, China; ²Shandong Eye Institute, Qingdao 266071, Shandong Province, China

Correspondence to: Min Chen, Shandong Eye Institute, Qingdao 266071, Shandong Province, China. minqd@hotmail.com

Received:2012-03-15 Accepted:2012-04-09

Abstract

• AIM: To evaluate the efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs to relieve the symptoms of dry eye after laser-assisted *in situ* keratomileusis (LASIK).

• METHODS: Sixty-six patients (132 eyes) were involved and made a self-controlled study in Shandong Eye Institute from November to October 2010. Based on conventional treatment, only artificial tears drops was used for the left eye, and 1g/L Pranoprofen drops was added for the right eye. According to the frequency of the drops, they were divided into two groups, including group A (4 times/day) and group B (6 times/day). Subjective symptoms, Schirmer test (S_{ca}t), tear break-up time (BUT), fluorescein staining (FL), rose bengal staining, index of surface variance (ISV) and vertical asymmetry (IVA) were recorded and made a statistical analysis respectively before and 10 days, 1 month after surgery.

• RESULTS: Compared with the control eyes, there was a statistically significant difference in all the indicators except ISV and IVA of 10 days after the surgery, and except FL, ISV and IVA of 1 month after the surgery in both group A and group B. There was a statistically significant difference in BUT and rose bengal staining of ten days after the surgery between group A and group B ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in indicators 1 month after the surgery.

• CONCLUSION: The tendency of ISV and IVA from

topography shows a great leap but less specificity to evaluation of dry eye after LASIK. Add with 1g/L Pranoprofen drops after LASIK surgery could relieve the symptoms of the dry eye effectively though reduce the inflammation and prolong the tear BUT. Increasing the frequency of the non-steroidal anti-inflammatory drugs could not significantly raise the efficiency of the drugs.

• KEYWORDS: LASIK; dry eye; Pranoprofen; efficiency

Ma L, Du XL, Chen M. Efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs for dry eye after laser-assisted *in situ* keratomileusis. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2012;12(6):1069-1072

摘要

目的:探讨 LASIK 术后加用非甾体抗炎药对缓解术后干眼症的疗效。

方法:选择 2010-10/11 在青岛眼科医院行 LASIK 手术的近视 66 例 132 眼。并在术后常规用药基础上,左眼只使用人工泪液,右眼加用 1g/L 普拉洛芬滴眼液,进行自身对照研究。根据右眼滴用非甾体抗炎药频率不同,分为 A 组:4 次/d(74 眼)、B 组:6 次/d(58 眼)。分别于术前、术后 10d;1mo 进行主观问卷调查、基础泪液分泌试验(SIT)、泪膜破裂时间(BUT)、角膜荧光素钠染色(FL)、虎红染色、角膜表面不规则指数(ISV)、角膜表面非对称性指数(IVA)。并对几组结果分别进行统计学分析。

结果:与对照眼比较,除 ISV 和 IVA 之外,A,B 两组组内比较术后 10d 及 1mo 其余指标差异均有统计学意义。A,B 两组组间比较,术后 10d BUT 和虎红染色的差异有统计学意义($P < 0.05$)。术后 1mo 各项指标差异无统计学意义。

结论:角膜地形图 ISV 和 IVA 对于 LASIK 术后干眼的诊断具有意义,但对于术后干眼治疗的疗效评价缺乏特异性;在 LASIK 术后加用非甾体抗炎药,能通过减轻术后炎症反应、延长泪膜破裂时间而有效的缓解术后早期的干眼症状;增加非甾体抗炎药的滴用频率并不能明显增加药效。

关键词:准分子激光角膜原位磨镶术;干眼症;普拉洛芬;疗效

DOI:10.3969/j.issn.1672-5123.2012.06.17

马玲,杜显丽,陈敏.非甾体抗炎药对于 LASIK 术后干眼的疗效分析.国际眼科杂志 2012;12(6):1069-1072

0 引言

准分子激光角膜原位磨镶术(laser *in situ* keratomileusis, LASIK)是一种安全、快捷矫正眼屈光不正的最有效方法之一,因其稳定性、安全性和可预见性,已被越来越多的患者接受。但是,LASIK 术后也存在着一

表1 实验组A患者左右眼治疗前后S I t、BUT、虎红、FL、ISV、IVA的比较

	术前			术后10d			术后1mo		
	右眼	左眼	P	右眼	左眼	P	右眼	左眼	P
S I t	10.00±6.95	10.14±7.52	0.16	8.86±6.65	7.73±7.12	0.035	11.51±6.83	9.92±5.60	0.02
BUT	8.08±2.65	8.32±2.42	0.108	7.19±2.12	6.49±2.38	0.012	9.92±3.14	9.08±5.60	0.03
虎红	0.58±0.98	0.73±1.07	0.663	1.57±2.05	2.32±2.75	0.001	0.24±0.68	0.65±1.14	0.038
FL	0.22±0.63	0.22±0.71	0.712	1.19±1.60	1.97±2.05	0.001	0.76±1.09	1.14±2.20	0.16
ISV	6.24±3.84	16.76±8.91	0.30	45.96±19.64	45.29±25.66	0.98	42.15±18.06	42.24±18.13	0.96
IVA	0.15±0.09	0.12±0.07	0.14	0.31±0.20	0.33±0.16	0.54	0.32±0.16	0.33±0.17	0.59

些问题,如:干眼、继发圆锥角膜、角膜瓣上皮植入、屈光回退等,其中尤以术后干眼最为多见。LASIK术后的干眼可一直持续数月,患者往往出现眼睛干涩异物感,疲劳疼痛,常导致裸眼视力不稳定或下降。与正常人干眼不同的是LASIK术后干眼的发生机制较为复杂,包括术中神经损伤、术后角膜表面不平整、术后的炎症反应等。除了术后局部常规滴用人工泪液外,在LASIK术后的干眼的影响因素及治疗方面仍有很多值得深入探讨的地方。本文在术后常规使用激素及人工泪液基础上,加用非甾体抗炎药1g/L普拉洛芬滴眼液,并进一步观察1g/L普拉洛芬滴眼液不同的用药频率的对治疗LASIK术后干眼效果的影响,并取得了较好的效果。现报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选择2010-10/11在山东省眼科研究所暨青岛眼科医院行准分子激光LASIK手术治疗的近视患者66例132眼,男41例,女25例。年龄21.61±4.67岁。

1.2 方法

1.2.1 病例筛选的原则 (1)年龄18周岁以上;(2)屈光度稳定2a以上;(3)停戴软性隐形眼镜1wk以上;(4)术前常规检查眼压、角膜厚度、眼轴、曲率、裂隙灯、角膜地形图、对比敏感度、眼底、干眼系列(包括问卷调查、BUT、Schirmer试验、荧光素钠染色、虎红染色)问明病史排除手术禁忌证,排除干眼症。

1.2.2 分组 由于不同的观察要求,我们将病例分别进行不同分组以进行研究比较。患者术后常规使用5g/L氯替泼诺眼药水及聚乙二醇眼药水(5g/L氯替泼诺眼药水共用4wk,第1wk 3次/d,第2wk 2次/d,第3,4wk 1次/d;聚乙二醇眼药水4次/d。),右眼加用1g/L普拉洛芬滴眼液,根据滴用1g/L普拉洛芬滴眼液的频率不同,将所有患者分为A(37例74眼)、B(29例58眼)两组,A组:使用1g/L普拉洛芬滴眼液,4次/d;B组:使用1g/L普拉洛芬滴眼液,6次/d。

1.2.3 评判标准 评判标准(分级评分),所有问卷调查及检查均有同一医生完成。(1)主观问卷调查评分将患者的症状包括干涩感、异物感、烧灼感、视疲劳、晨起眼脸粘连按照轻重程度分为:无症状0分;偶尔有症状0.5分;经常有症状1分;有明显而持续的症状2分,共0~10分。(2)体征荧光素钠染色:将角膜分成4个均等的象限,每一象限分0~3分。0分:荧光素钠染色阴性;1分:散在点状荧光素钠染色;2分:稍密集的点状荧光素钠染色;3分:密集的点状或斑片状荧光素钠染色。共0~12分。虎红染色评分标准为:将裂隙区的眼表分为鼻侧结膜、角膜和颞侧结膜3个均等的象限,裂隙灯下观察染色情况。每一象限分0~3分。0分:虎红染色阴性;1分:散在点状

虎红染色;2分:稍密集的点状虎红染色;3分:密集的点状或斑片状虎红染色。共0~9分。

1.2.4 角膜地形图 角膜表面不规则指数(index of surface variance, ISV)是反映角膜瞳孔区4.5mm范围内表面规则性的一个参数。角膜表面非对称性指数(index of vertical asymmetry, IVA)是反映角膜中央区相隔180°对应点角膜屈光力差值总和均值的参数。ISV及IVA都是角膜表面规则的重要参数,干眼患者的角膜表面规则参数比正常人增高,且增高的程度与干眼的严重程度成正相关。

1.2.5 手术方法 所有手术均由同一人完成,常规LASIK操作采用美国的鹰视酷眼激光机,利用Zyoptix XP旋转角膜板层切削刀制作角膜瓣(厚120或140μm)。手术按常规LASIK方法进行,术毕,局部滴用抗生素滴眼液。

统计学分析:应用SPSS 17.0统计软件进行数据处理,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。对于各项指标,进行SPSS分析均符合二项分布,A,B两组组内患者左右眼治疗效果进行配对样本t检验研究,组间患者右眼治疗效果进行独立样本t检验研究。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

A,B两组患者术前各项指标差异均无统计学意义。A,B两组组内患者左右眼的治疗结果进行配对样本t检验,调查问卷的结果显示患者左右眼的主观感觉无明显差异,术后10d与术后1mo比较主观症状差异有统计学意义(A组患者: $t = 2.45, P = 0.031$;B组患者: $t = 1.51, P = 0.009$),所有患者术后1mo通过用药干眼症状均得到良好的缓解。术前各项指标的差异均无统计学意义,对患者术后10d各项指标结果进行统计学分析发现基础泪液分泌试验(S I t)、泪膜破裂时间(BUT)、虎红、角膜荧光素钠染色(FL)数值的差异有统计学意义($P < 0.05$),对患者术后1mo的各项指标的结果进行统计学分析发现S I t、BUT及虎红染色的结果的差异有统计学意义(表1,2,图1,2)。

A,B两组组间患者右眼的治疗结果进行独立样本t检验,术前各项指标的差异均无统计学意义,术后10d除了BUT及虎红染色的差异有统计学意义($P < 0.05$)外,其余各项指标差异无统计学意义。术后1mo除了IVA外其余各项指标差异均无统计学意义,结果见表3,图3。

3 讨论

3.1 LASIK术后干眼的多因素 LASIK术后干眼的发生是多因素的。LASIK手术理论上不影响角膜上皮层的结构,但在制作角膜瓣时,不可避免要损伤角膜表层上皮细胞壁的微绒毛、微皱襞等脊样突起,使粘蛋白无法吸附,导致泪膜破裂或无法形成;另外在手术时负压吸附环压迫球结膜表面,受累面积可达到球结膜的15%,致使这部分结

表2 实验组B患者左右眼治疗前后SIT、BUT、虎红、FL、ISV、IVA的比较

 $\bar{x} \pm s$

	术前			术后10d			术后1mo		
	右眼	左眼	P	右眼	左眼	P	右眼	左眼	P
SIT	7.17±6.63	8.10±7.31	0.16	9.48±7.00	8.03±6.75	0.046	13.00±8.06	9.93±8.28	0.01
BUT	7.00±2.51	7.59±2.73	0.108	7.97±2.06	6.72±2.33	0.03	8.93±3.17	6.90±3.04	0.00
虎红	0.41±0.78	0.45±0.87	0.663	1.14±1.41	2.46±1.86	0.022	1.00±1.54	1.31±1.61	0.013
FL	0.22±0.63	0.21±0.62	0.712	1.19±1.60	2.03±2.04	0.017	0.76±1.09	1.14±1.41	0.605
ISV	16.24±3.84	16.76±8.90	0.76	36.88±16.66	39.46±17.62	0.17	3.93±19.43	37.38±19.86	0.24
IVA	0.14±0.54	0.12±0.68	0.14	0.24±0.10	0.30±0.14	0.054	0.27±0.17	0.33±0.20	0.095

表3 实验组A、B患者右眼治疗前后主观症状、SIT、BUT、虎红、FL的比较

 $\bar{x} \pm s$

	术前			术后10d			术后1mo		
	A组	B组	P	A组	B组	P	A组	B组	P
主观症状	0.31±0.34	0.60±0.52	0.225	1.46±0.59	1.17±0.41	0.092	0.57±0.4	0.88±0.58	0.10
SIT	10.00±6.95	7.17±6.63	0.099	8.86±6.65	9.48±7.00	0.653	11.51±6.83	13.00±8.06	0.42
BUT	8.08±2.65	7.00±2.5	0.078	7.19±2.12	8.97±2.06	0.009	9.08±3.14	8.93±3.17	0.848
虎红	0.58±0.98	0.41±0.78	0.421	1.57±2.05	1.14±1.01	0.046	0.24±0.68	1.00±1.54	0.058
FL	0.17±0.54	0.22±0.63	0.766	1.51±0.28	1.19±1.60	0.429	0.93±1.69	0.76±1.09	0.353
ISV	16.24±3.8	16.24±3.84	0.185	45.9±19.6	36.88±16.66	0.087	42.15±18.1	33.93±19.43	0.095
IVA	0.15±0.09	0.14±0.54	0.696	0.31±0.20	0.24±0.10	0.113	0.32±0.16	0.27±0.17	0.049

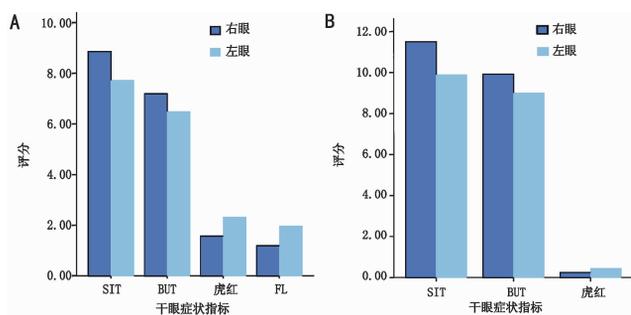


图1 A组患者LASIK术后左右眼比较结果 A:术后10d; B:术后1mo。

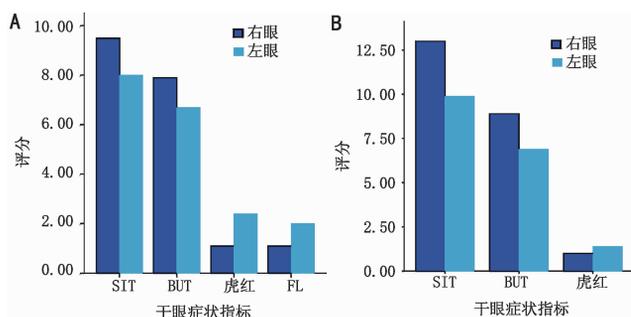


图2 B组患者LASIK术后左右眼比较结果 A:术后10d; B:术后1mo。

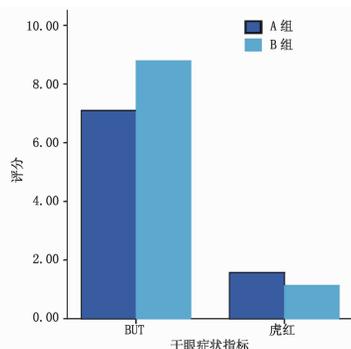


图3 LASIK术后10d A、B两组患者间右眼比较结果。

膜的杯状细胞受损,分泌粘蛋白量随之减少^[1,2]。LASIK手术制作角膜瓣的过程中,对角膜神经造成损伤,使角膜知觉下降,同时使泪液分泌减少,泪液质量下降^[3]。术中微型角膜板层刀的创伤,负压吸引的使用以及角膜组织的消融,都可在一定程度上诱发术后炎症产生,引发眼部刺激症状,减少泪液的分泌,加重干眼症状^[4]。以上这些改变都能减低泪膜的稳定性,增加LASIK术后干眼的发病风险,并在术后3mo内导致干眼症状的产生^[5,6]。

3.2 非甾体类抗炎药在LASIK术后干眼的疗效 目前,LASIK术后常规用药主要包括抗生素、激素、人工泪液为主。干眼症状的缓解很大程度上依赖于人工泪液的使用,其主要作用机制分别为促进角膜上皮细胞再生,延长泪膜破裂时间,增加结膜杯状细胞数量,减少角膜荧光素染色和结膜充血等^[7]。但是,LASIK术后因炎症诱发产生的干眼,单纯使用人工泪液通常很难奏效,鉴于此,我们在LASIK术后常规用药的基础上同时加用非甾体类滴眼液以观察术后干眼的缓解作用。

非甾体类抗炎药(NSAIDs)可以通过抑制前列腺素这种炎症介质的生成来达到控制眼表的炎症的目的。眼科临床常用的普拉洛芬是一个具有三环结构的丙酸类化合物,主要通过抑制环氧合酶活性,阻断二十碳四烯酸衍生物的合成,抑制前列腺素的合成,缓解炎症反应。普拉洛芬可以有效控制干眼症患者眼表炎症,是辅助治疗干眼症的有效药物^[8]。但是,关于其在LASIK术后干眼的治疗作用却鲜有报道。LASIK术后发生干眼时,通常泪液产生量下降,泪液体积减少,蒸发增加,泪液渗透压增高。而文献报道高渗性的泪膜刺激了促分裂原活化蛋白激酶的产生,这引起蛋白磷酸化的级联反应,以及其他激酶和核转录因子,这些因子可以刺激患者泪液和结膜上皮细胞中炎症细胞因子和炎症趋化因子的生成^[9]。因此,如果同时加用抗炎药将有效抑制相关炎症因子的作用,从而缓解LASIK术后炎症诱发干眼的发生。

本研究结果显示,LASIK术后联合使用人工泪液和非甾体类抗炎药有药物的协同作用,对于LASIK术后干眼的发生比单纯使用人工泪液者在症状、体征和泪液分泌试验等指标上有明显的改善,能切实提高患者的术后视觉质量及生存质量。因而,1g/L普拉洛芬滴眼液对于控制LASIK术后干眼的症状及体征有效而安全,也反证了LASIK术后产生干眼的症状一部分由炎症引起。但是长期使用1g/L普拉洛芬滴眼液后(>1mo),荧光素染色有所增加也证实了长期应用1g/L普拉洛芬滴眼液对角膜上皮存在毒性作用,不宜长期使用,通常为术后1mo。增加其用药频次并不能增加药效。

由于LASIK术后,角膜知觉的减退在2wk内最为明显,第3wk时开始恢复,术后6~9mo内大约恢复到术前水平,术后1wk内角膜知觉的明显下降是由于上皮神经和基质神经的破坏,术后2wk时角膜知觉的进一步下降可能是由于新生的上皮尚无接受刺激的能力,之后角膜知觉逐渐恢复可能是由于角膜上皮神经支配恢复正常^[10]。术后1mo为干眼发生早期,但因角膜知觉减退的存在,主观症状并不明显,通常术后3~6mo内为患者主观感觉眼部干涩的主要时期。根据LASIK术后干眼的发生特点可以指导临床用药的选择,我们在术后早期(1mo内)为人工泪液和非甾体类抗炎药联合使用,然后单纯使用人工泪液3~6mo。

干眼的评价指标中角膜地形图已突显其优势。但本研究发现角膜地形图的各项指标如ISV,IVA在LASIK术后干眼的评价中并不敏感,推测是由于LASIK术后角膜曲率的改变异于正常角膜,而角膜地形图设计的各项参数均来自于正常角膜,所以LASIK术后干眼的角膜地形图相关评价指标缺乏特异性,如果依然要作为术后干眼的评价标准,可能需要重新计算其值范围,以供临床参考。

总之,常规评价干眼症状的各项指标中,主观症状及

传统的检查,如SIT,BUT、虎红染色、FL在LASIK术后干眼评价中具有较高的敏感性和特异性,而角膜地形图ISV和IVA对LASIK术后干眼的评价敏感性不高。在LASIK术后加用非甾体抗炎药,能通过减轻术后炎症反应、延长泪膜破裂时间而有效的缓解术后早期的干眼症状。因非甾体抗炎药长期频繁点药对角膜上皮有毒性作用,因此增加非甾体抗炎药的点药频次,不能明显的提高药物的疗效。

参考文献

- 1 杨斌,王铮,吴君舒,等. 准分子激光原位磨镶术后泪膜的早期改变. 中华眼科杂志 2002;2(2):76-79
- 2 Goto T, Zheng X, Klyce SD, et al. Evaluation of the tear film stability after laser *in situ* keratomileusis using the tear film stability analysis system. *Am J Ophthalmol* 2004;137(1):116-120
- 3 Albiets JM, Lenton LM. Management of the ocular surface and tear film before, during, and after laser *in situ* keratomileusis. *Refract Surg* 2004;20(1):62-71
- 4 Liu Z, Luo L, Zhang Z, et al. Tear film changes after phacoemulsification. *ZhongHua Yan Ke Za Zhi* 2002;38(5):274-277
- 5 Albiets JM, Lenton LM, McLennan SG. Chronic dry eye and regression after laser *in situ* keratomileusis for myopia. *Cataract Refract Surg* 2004;30(3):675-684
- 6 Albiets J, Lenton L, McLennan S. The effect of tear film and ocular surface management on myopic LASIK outcomes. *Adv Exp Med Biol* 2002;506(pt A):711-717
- 7 Mocanu C, Barascu D, Birjovanu F, et al. Assessment of system in severe dry eye. *Ophthalmologia* 2008;52(1):105-110
- 8 杜之渝,郭红,郑晴,等. 非甾体抗炎药眼液在PRK和LASIK中的应用. 眼科新进展 2002;2(5):343-344
- 9 赵江月,陆博,孙琦,等. 普拉洛芬滴眼液治疗干眼症眼表炎症的临床评价. 国际眼科杂志 2010;10(3):492-494
- 10 Chuck RS, Quiros PA, Perez AC, et al. Corneal sensation after laser *in situ* keratomileusis. *Cataract Refract Surg* 2000;26(3):337