

丝裂霉素在 LASEK 术中的应用

蒋文丽, 武正清, 何 芳

作者单位: (423000) 中国湖南省郴州市, 南华大学附属郴州市第一人民医院眼科

作者简介: 蒋文丽, 在读硕士研究生。

通讯作者: 武正清, 主任医师. 10142900@qq.com

收稿日期: 2013-11-11 修回日期: 2014-01-10

Application of mitomycin - C in laser - assisted subepithelial keratomileusis

Wen-Li Jiang, Zheng-Qing Wu, Fang He

Department of Ophthalmology, Chenzhou No. 1 People's Hospital, Chenzhou 423000, Hunan Province, China

Correspondence to: Zheng-Qing Wu. Department of Ophthalmology, Chenzhou No. 1 People's Hospital, Chenzhou 423000, Hunan Province, China. 10142900@qq.com

Received: 2013-11-11 Accepted: 2014-01-10

Abstract

• AIM: To observe the effects of using 0.1g/L mitomycin-C (MMC) to prevent the formation of haze in laser-assisted subepithelial keratomileusis (LASEK) for moderate and high myopia.

• METHODS: Totally 78 cases (156 eyes) were randomly divided into two groups. With group MMC including 86 eyes, 0.1g/L MMC and balanced salt solution (BSS) within sponges dip the ablated zone; The control group (70 eyes) used BSS in the same way. Uncorrected visual acuity (UCVA), corneal epithelial healing time, and the formation of corneal haze 1, 3, 5 and 7d; 2wk; 1, 3 and 6mo after surgery were observed.

• RESULTS: The incidence of haze of group MMC was lower than the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$); the corneal epithelial healing time and the postoperative UCVA between the two group had no significant difference ($P > 0.05$).

• CONCLUSION: The application of 0.1g/L MMC during LASEK can prevent the formation of haze.

• KEYWORDS: laser - assisted subepithelial keratomileusis; haze; mitomycin-C

Citation: Jiang WL, Wu ZQ, He F. Application of mitomycin-C in laser-assisted subepithelial keratomileusis. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2014;14(2):375-377

摘要

目的: 观察中高度近视在准分子激光上皮下角膜磨镶术 (laser-assisted subepithelial keratomileusis, LASEK) 中应用 0.1g/L 丝裂霉素 (mitomycin-C, MMC) 抑制术后角膜上皮雾状混浊 (haze) 的疗效。

方法: 对 78 例 156 眼患者行 LASEK, 随机分成 MMC 组 (86 眼) 及对照组 (70 眼), 术中两组分别采用含 0.1g/L MMC 与平衡盐溶液 (BSS) 的吸水棉签点蘸激光切削后的基质床。观察患者术后 1, 3, 5, 7d; 2wk; 1, 3, 6mo 的症状, 裸眼视力, 角膜上皮愈合时间及 haze 形成情况。

结果: 术后 MMC 组 haze 发生率低于对照组, 两组 haze 形成差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 术后角膜上皮愈合时间及裸眼视力均无明显差异。

结论: LASEK 术中点蘸法应用 0.1g/L MMC 可抑制 haze 的形成。

关键词: 准分子激光上皮下角膜磨镶术; 角膜上皮雾状混浊; 丝裂霉素 C

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2014.02.54

引用: 蒋文丽, 武正清, 何芳. 丝裂霉素在 LASEK 术中的应用. *国际眼科杂志* 2014;14(2):375-377

0 引言

角膜上皮雾状混浊 (haze) 是准分子激光上皮下角膜磨镶术 (laser-assisted subepithelial keratomileusis, LASEK) 术后主要的并发症之一, 严重影响患者术后的视觉质量, 许多研究表明术中使用丝裂霉素 (mitomycin-C, MMC) 可有效抑制 haze 的形成^[1, 2], 但是它对角膜的毒性作用不可忽视。MMC 的最佳剂量、作用时间及远期的安全性仍需进一步研究, 我院视光中心随机选取 2012/2013 年间行 LASEK 手术的 78 例中高度近视患者, 观察术中使用 0.1g/L MMC 对术后 haze 形成的影响。现报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 随机选取 2012-02/2013-09 在我院行 LASEK 的中高度近视 (球镜度数 $\geq -3.00D$) 78 例 156 眼, 排除圆锥角膜、青光眼、葡萄膜炎活动期等手术禁忌证, 随机分为 MMC 组与对照组。MMC 组 43 例 86 眼, 男 23 例 46 眼, 女 20 例 40 眼, 年龄 17 ~ 38 (平均 23.8 ± 5.6) 岁。术前等效球镜 $-3.00 \sim -10.50$ (平均 -5.38 ± 1.87) D。柱镜屈光度 $-0.50 \sim -1.00$ (平均 -0.74 ± 0.23) D。等效球镜 $-3.00D \sim$ 者 38 眼, $-6.00D \sim$ 者 34 眼, $-8.00D \sim$ 者 14 眼。对照组 35 例 70 眼, 男 19 例 38 眼, 女 16 例 32 眼, 年龄 17 ~ 38 (平均 23.6 ± 5.5) 岁。术前等效球镜 $-3.00 \sim -10.00$ (平均 $-5.37 \pm$

表1 两组角膜上皮修复时间对比

组别	不同时间角膜上皮修复眼数				平均时间($\bar{x} \pm s, d$)
	3d	5d	7d	>7d	
MMC组	53	29	4	0	5.15±0.78
对照组	43	24	3	0	5.22±0.73

表2 两组术后裸眼视力情况对比

组别	$\bar{x} \pm s$			
	术后2wk	术后1mo	术后3mo	术后6mo
MMC组	0.82±0.22	1.02±0.21	1.07±0.20	1.07±0.22
对照组	0.84±0.25	1.05±0.23	1.08±0.21	1.08±0.20
<i>t</i>	0.540	0.812	0.263	0.267
<i>P</i>	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

表3 两组术后不同时间 haze 形成分级情况比较

组别	术后1mo		术后3mo		术后6mo	
	0级	0.5~1级	0级	0.5~1级	0级	0.5~1级
MMC组	82	4	80	6	85	1
对照组	58	12	56	14	64	6
χ^2	6.54		5.85		4.94	
<i>P</i>	<0.05		<0.05		<0.05	

1.76)D,柱镜屈光度:-0.50~-1.25(平均-0.76±0.22)D。等效球镜-3.00D~者32眼,-6.00D~者28眼,-8.00D~者10眼。两组术前最佳矫正视力均大于0.8。两组的性别、年龄及屈光度对比无明显差异($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 手术方法 所有手术均由同一手术医师完成,博士伦217Z100准分子激光治疗系统。完善术前准备,乙醇槽置于术眼角膜表面,200mL/L乙醇浸泡角膜上皮20s后,用上皮铲制作上方带蒂的上皮瓣,按LASEK激光治疗程序进行激光切削,两组分别应用含0.1g/L MMC及BSS的吸水棉签点蘸激光切削后的基质床面,点蘸时间根据屈光度数高低设定:≥-3.00且<-6.00D者8s,-6.00D~者12s,-8.00D~者20s。之后用大量平衡盐溶液彻底冲洗,将角膜瓣复位,术眼戴软性角膜接触片,点妥布霉素滴眼液、玻璃酸钠滴眼液1滴,手术完毕。

1.2.2 术后用药 术后用1g/L玻璃酸钠滴眼液,3g/L左氧氟沙星滴眼液,各2h1次,角膜上皮愈合后取下角膜接触片,玻璃酸钠滴眼液与左氧氟沙星滴眼液改为4次/d,加用妥布霉素地塞米松滴眼液,4次/d。妥布霉素地塞米松滴1wk后改用氟米龙滴眼液4次/d。1mo后根据haze情况调整其用药量,逐渐减量,术后3mo根据haze情况可停药。

1.2.3 术后随访 术后1,3,7,15d;1,2,3,6mo定期随访。根据其角膜上皮愈合情况,如7d后仍未愈合,则每日复查至上皮完全愈合。观察患者术后症状,检查裸眼视力,电脑验光,眼压,裂隙灯下角膜愈合情况,haze形成情况。

统计学分析:采用SPSS 19.0统计软件,数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组术前及术后的基本情况采用*t*检验,两组haze对比用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 haze评分 按照Fantes(1990)分级标准:0级:角膜完全透明;0.5级:在裂隙灯下用斜照法才能发现轻度点状混浊;1级:在裂隙灯下容易发现不影响观察虹膜纹理;2级:角膜混浊轻度影响观察虹膜;3级:明显混浊,中度影响观察虹膜;4级:角膜白斑,不能窥见虹膜。

2.2 眼部症状与体征 术后均无结膜水肿、角膜溶解穿孔等并发症,术后1~2d内均有眼部疼痛、流泪等刺激症状,3~5d症状基本消失。

2.3 角膜上皮愈合 两组角膜上皮大部分于3~5d基本修复,7d时完全修复并取下角膜接触片,两组角膜上皮修复时间差异无统计学意义($t=0.737, P>0.05$,表1)。

2.4 术后视力恢复 两组术后1mo时基本达到最佳矫正视力,裸眼视力情况比较无明显差异($P>0.05$,表2)。

2.5 角膜 haze 观察术后1,3,6mo后的haze形成情况,不同时间haze发生率差异有统计学意义($P<0.05$,表3),两组均未见2级及其以上haze。

3 讨论

LASEK适用于屈光度数高,角膜相对较薄的近视人群,较激光光学角膜切削术(photorefractive keratectomy, PRK)疼痛轻,haze减少,但haze的形成仍然是LASEK术后的主要并发症之一。haze的形成主要与前弹力层的损伤,前基质成纤维细胞激活、增多及新生胶原纤维排列紊乱有关^[3],研究表明激光切削深度越大,越容易形成haze^[4],因此本研究对象选取中高度近视患者。

丝裂霉素类是一种非特异性抗肿瘤药物,由头状链霉菌发酵物滤液分离出来的一种抗代谢药物,可与DNA双螺旋结构交联,抑制DNA功能,触发细胞凋亡,抑制细胞的增殖^[5,6]。1991年由Talamo等^[7]最早提出局部应用于

准分子激光手术,调整角膜伤口的愈合。之后 MMC 在角膜屈光矫正手术中展开了广泛的运用,LASEK 术中应用 0.2g/L MMC 2min 可有效预防 haze 的形成,但 0.2g/L MMC 2min 对角膜的毒性作用较大,可减少角膜内皮细胞数量,延迟上皮愈合^[8,9],减少其作用的时间发现 12s 与 120s 的 haze 发生率无明显差异^[10]。减低 MMC 的浓度,使用 0.1g/L MMC,发现可有效抑制 haze 的形成^[11],亦有研究者在术中采用 0.02g/L 超低浓度 MMC,略微减轻 haze 的形成^[12]。为进一步探索 MMC 的最佳剂量及作用时间,本研究根据不同屈光度数:-3.00D ~,-6.00D ~ 及-8.00D ~,术中应用 MMC 的作用时间分别为 8,12,20s。各研究中多使用含相应浓度的 MMC 的棉片覆盖基质床面,考虑棉片对周围组织的浸润及角膜缘干细胞的损伤,为避免 MMC 的浸润及滴流至正常组织,本研究分别采用含 0.1g/L MMC 和 BSS 的吸水棉签点蘸激光术后角膜基质床面,对比研究两组术后角膜上皮愈合时间,haze 形成及裸眼视力情况。结果显示两组术后角膜上皮愈合时间及裸眼视力差异无统计学意义,而 MMC 组较对照组 haze 形成明显减少。

本研究表明,0.1g/L MMC 吸水棉签点蘸法可有效抑制 haze 形成,且作用时间及浓度较以往报道的短、低,但其对角膜内皮及眼表的损伤仍需进一步研究。

参考文献

- 1 Argento C, Cosentino MJ, Ganly M. Comparison of laser epithelial keratomileusis with and without the use of mitomycin C. *J Refract Surg* 2006;22(8):782-786
- 2 Shalaby A, Kaye GB, Gimbel HV. Mitomycin C in photorefractive

- keratectomy. *J Refract Surg* 2009;25(1 Suppl):S93-97
- 3 Jester JV, Ho-Chang J. Modulation of cultured corneal keratocyte phenotype by growth factors/cytokines control *in vitro* contractility and extracellular matrix contraction. *Exp Eye Res* 2003;77(5):581-592
- 4 Lin N, Yee SB, Mitra S, et al. Prediction of corneal haze using an ablation depth/corneal thickness ratio after laser epithelial keratomileusis. *J Refract Surg* 2004;20(6):797-802
- 5 Camellin M. Laser epithelial keratomileusis with mitomycin C: indications and limits. *J Refract Surg* 2004;20(5 Suppl):S693-698
- 6 Kang SG, Chung H, Yoo YD, et al. Mechanism of growth inhibitory effect of Mitomycin-C on cultured human retinal pigment epithelial cells: apoptosis and cell cycle arrest. *Curr Eye Res* 2001;22(3):174-178
- 7 Talamo JH, Gollamudi S, Green WR. Modulation of corneal wound healing after excimer laser keratomileusis using topical mitomycin C and steroids. *Arch Ophthalmol* 1991; 109(4):1141-1146
- 8 Morales AJ, Zadok D, Mora-Retana R, et al. Intraoperative mitomycin and corneal endothelium after photorefractive keratectomy. *Am J Ophthalmol* 2006;142(3):400-404
- 9 Kremer I, Ehrenberg M, Levinger S. Delayed epithelial healing following photorefractive keratectomy with mitomycin C treatment. *Acta Ophthalmol* 2012;90(3):271-276
- 10 Virasch VV, Majmudar PA, Epstein RJ, et al. Reduced application time for prophylactic mitomycin C in photorefractive keratectomy. *Ophthalmology* 2010;117(5):885-889
- 11 Wu KY, Hong SJ, Huang HT, et al. Toxic effects of mitomycin-C on cultured corneal keratocytes and endothelial cells. *J Ocul Pharmacol Ther* 1999;15(5):401-411
- 12 Thornton I, Puri A, Xu M, et al. Low-dose mitomycin C as a prophylaxis for corneal haze in myopic surface ablation. *Am J Ophthalmol* 2007;144(5):673-681