

丝裂霉素 C 在 LASEK 术矫治中高度近视中的应用

李盈龙, 彭小宁

作者单位: (230061) 中国安徽省合肥市第一人民医院眼科
作者简介: 李盈龙, 硕士, 副主任医师, 安徽省眼科学分会青年委员, 安徽省激光医学分会常务委员, 研究方向: 眼视光学、屈光手术。

通讯作者: 李盈龙. lylong3760@sohu.com

收稿日期: 2013-05-22 修回日期: 2013-08-15

Clinical study of applying mitomycin C in LASEK surgery for treatment of middle and high myopia

Ying-Long Li, Xiao-Ning Peng

Department of Ophthalmology, the First People's Hospital of Hefei, Hefei 230061, Anhui Province, China

Correspondence to: Ying-Long Li. Department of Ophthalmology, the First People's Hospital of Hefei, Hefei 230061, Anhui Province, China. lylong3760@sohu.com

Received: 2013-05-22 Accepted: 2013-08-15

Abstract

• **AIM:** To study the effect and safety of applying mitomycin C (MMC) in laser subepithelion keratomileusis (LASEK) surgery of middle or high myopia to prevent the formation of haze under corneal epithelium.

• **METHODS:** Totally 120 patients (240 eyes) for LASEK surgery were selected randomly, the right eyes were set as test group, and the left eyes as control group. The eyes in control group underwent general LASEK, while for the test group, a filter paper with 0.2g/L MMC solution was covered on the corneal stroma bed after the laser ablation. The postoperative symptom, epithelial flap, reoperated visual acuity, haze formation were investigated.

• **RESULTS:** There was no statistical difference of ocular irritation symptom and corneal epithelium healing time between the two groups. For the test group the grade 0 haze was found in 105 eyes (87.5%) by 1 month, in 80 eyes (66.7%) by 3 months, in 96 eyes (80.0%) by 6 months, while for the control group in 62 eyes (51.7%) by 1 month, in 39 eyes (32.5%) by 3 months, in 68 eyes (56.7%) by 6 months, there was statistically significance. Uncorrected visions were more than 1.0 in 91 eyes (75.8%) for the test group, while in 51 eyes (42.5%) for the control group in 6 months after operation, there was statistically significance ($P < 0.05$).

• **CONCLUSION:** The application of 0.2g/L MMC during LASEK for treatment of middle or high myopia was a safe and effective treatment. It could reduce the formation of haze.

• **KEYWORDS:** laser subepithelion keratomileusis; mitomycin C; haze

Citation: Li YL, Peng XN. Clinical study of applying mitomycin C in LASEK surgery for treatment of middle and high myopia. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2013;13(9):1854-1856

摘要

目的: 探讨在 LASEK 治疗中、高度近视术中使用 0.2g/L 丝裂霉素 C 预防 haze 的安全性和有效性。

方法: 将近视患者 120 例 240 眼按左、右眼分为两组, 右眼为实验组, 左眼为对照组, 实验组在完成激光切削后, 一次性使用 0.2g/L 丝裂霉素 C 液, 对照组不用任何药物, 术后定期随访角膜刺激症状、角膜上皮生长情况、术后视力、haze 等情况。

结果: 术后 1, 3, 6mo 两组术后的刺激症状及角膜上皮愈合时间的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。在 0 级 haze 中, 术后 1mo 实验组有 105 眼 (87.5%), 对照组有 62 眼 (51.7%); 术后 3mo, 实验组有 80 眼 (66.7%), 对照组有 39 眼 (32.5%); 术后 6mo, 实验组有 96 眼 (80.0%), 对照组有 68 眼 (56.7%), 两组差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。术后 6mo, 实验组有 91 眼 (75.8%) 的视力大于或等于 1.0, 对照组有 51 眼 (42.5%) 的视力大于或等于 1.0, 两组的差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

结论: 在 LASEK 术中使用 0.2g/L 丝裂霉素 C 可减轻 haze 的发生, 且安全有效, 无明显的毒副作用。

关键词: 准分子激光上皮瓣下角膜磨镶术; 丝裂霉素 C; 角膜上皮混浊

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2013.09.36

引用: 李盈龙, 彭小宁. 丝裂霉素 C 在 LASEK 术矫治中高度近视中的应用. *国际眼科杂志* 2013;13(9):1854-1856

0 引言

准分子激光上皮瓣下角膜磨镶术 (laser subepithelion keratomileusis, LASEK) 由意大利医生 Massimo Camellin 博士 (1999 年) 首先提出并命名^[1], 是介于准分子激光角膜切削术 (photorefractive Keratectomy, PRK) 和准分子激光原位角膜磨镶术 (Laser *in situ* keratomilensis, LASIK) 之间的一种手术方式, 有着很高的手术安全性和有效性, 但也有一些并发症, 术后 haze 是其主要并发症, 也是导致术后视力下降的主要原因之一。如何减轻和控制 haze 的发生, 是许多临床医生所关注的重点。我们在术中一次性使用 0.2g/L 丝裂霉素 C 液 (MMC), 并观察患者术后的角膜刺激症状、角膜上皮生长情况、术后视力、haze 情况等指标, 评价其安全性和有效性。

1 对象和方法

1.1 对象 选择我科 2006-06/2009-06 进行 LASEK 手术的病例, 并按研究标准归入观察的近视手术患者 120 例

表1 两组术后不同时间 haze 分级

组别	眼数	术后 1mo					术后 3mo					术后 6mo				
		0	0.5	1	2	3	0	0.5	1	2	3	0	0.5	1	2	3
实验组	120	105	10	5	0	0	80	21	14	5	0	96	15	7	2	0
对照组	120	62	42	10	6	0	39	46	20	11	4	68	31	13	5	3
<i>u</i>		20.5					14.0					21.2				
<i>P</i>		<0.01					<0.01					<0.01				

表2 两组术后 6mo 的裸眼视力

组别	眼数	眼(%)			
		≥1.0	0.9~0.8	0.6~0.5	<0.5
实验组	120	91(75.8)	21(17.5)	6(5.0)	2(1.7)
对照组	120	51(42.5)	42(35)	18(15.0)	9(7.5)
<i>u</i>		17.0			
<i>P</i>		<0.01			

240眼,其中男56例112眼,女64例128眼;年龄18~41(平均 26.7 ± 3.6)岁;术前屈光度数(按等效球镜度数):-4.00~-15.50(平均 -8.25 ± 1.67)D,角膜厚度464~545(平均 486 ± 15.67) μm ,术前最佳矫正视力0.5~1.2。所有患者均做系统检查,包括裸眼远近视力、裂隙灯眼前节检查、眼压、散瞳和电脑验光、小瞳复戴确定屈光度数及最佳矫正视力、角膜厚度、角膜地形图、眼A/B超、三面镜检查眼底,并排除全身系统性疾病,以上结果无手术禁忌证。所有归入观察病例均满足下列标准:(1)近视度数 $\geq 4.00\text{D}$;(2)双眼近视度数相差 $\leq 1.00\text{D}$;(3)高度近视、超高度近视,屈光度数稳定在2a以上;(4)手术顺利,角膜上皮瓣比较完整,且术后能按时复诊的患者。

1.2 方法

1.2.1 手术方法

所有病例右眼为实验组,左眼为对照组。术前常规准备,在5g/L盐酸丙美卡因表面麻醉下,以瞳孔为中心,放置直径为8.5mm的环形乙醇匙,滴入预先配置好的200mL/L乙醇,浸泡时间为15~20s,然后用吸水海绵吸净乙醇匙内乙醇,并用BSS液冲洗残留的乙醇,用角膜上皮铲分离角膜上皮(一般上皮瓣的蒂位于角膜缘上方),形成一个直径约8.5mm的完整角膜上皮瓣,暴露角膜基质面,采用美国Visx star S4准分子激光仪进行激光切削,实验组术中用含有0.2g/L MMC液的直径为8mm圆形滤纸片置于切削区基质面,根据屈光度数确定置留时间,4.00~8.00D置留30~40s, $\geq 8.00\text{D}$ 置留40~60s(对照组术中除不用0.2g/L MMC液外,其余操作与实验组完全相同),然后用生理盐水冲洗角膜基质床后,水法复位角膜上皮瓣,使上皮瓣对位整齐,戴高透氧的角膜接触镜(强生亮眸Acuvue),手术均由同一医师完成。

1.2.2 术后用药及随访

手术结束后立即滴妥布霉素地塞米松滴眼液、普拉洛芬滴眼液、小牛血去蛋白提取物眼用凝胶,每7min 1次,连续3次,手术日晚重复手术结束后的用药。术后第1d至摘镜(一般为3~5d)滴妥布霉素地塞米松滴眼液、普拉洛芬滴眼液、小牛血去蛋白提取物眼用凝胶,每种滴眼液4次/d;摘镜后滴氟米龙滴眼液6次/d,连续使用8wk,每2wk递减1次,必要时可根据术后的角膜屈光度和患者眼部干涩症状来调整药物用量。分别在术后1d;1wk;1,3,6mo复查,随访项目包括:角膜刺激症状、角膜上皮生长情况、术后视力、haze等情况。

1.2.3 刺激症状评分标准

0级(0分):无任何不适;1级(1分):异物感伴有或不伴有轻度疼痛;2级(2分):中度疼痛但不影响生活;3级(3分):疼痛影响生活但不需要

药物止痛;4级(4分):疼痛严重影响生活并且需要药物止痛。

1.2.4 Haze 分级

依据 Fantès(1990)的分级标准,将角膜上皮下的雾状混浊(haze)分为6级,0级:角膜完全透明,无混浊。0.5级:在裂隙灯下用斜照法可见轻度混浊。1级:在裂隙灯下容易发现角膜混浊,不影响观察虹膜纹理。2级:角膜混浊,轻度影响观察虹膜纹理。3级:角膜明显混浊,中度影响观察虹膜纹理。4级:角膜重度混浊,不能窥见虹膜纹理。

统计学分析:使用SPSS 13.0分析软件包调用相应统计模块或编写程序进行统计分析,数值变量(疼痛评分和愈合时间)采用*t*检验,等级分类数据(haze分级和视力)采用秩和检验进行统计学分析, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 刺激症状

大多数患者术后仅有轻度的不适,都能正常地睁眼,刺激症状多在手术后第1d发生,一般术后第2d就会好转,术后第3d基本正常。实验组刺激症状疼痛程度为 1.76 ± 0.95 分,对照组刺激症状疼痛程度为 1.62 ± 0.72 分,两组差异无统计学意义($t=1.29, P>0.05$)。

2.2 角膜上皮愈合的时间

术后随访,裂隙灯观察角膜上皮瓣的生长情况,并记录角膜愈合的时间,实验组平均时间为 $4.42\pm 1.01\text{d}$,对照组平均时间为 $4.42\pm 0.90\text{d}$,两组差异无统计学意义($t=0.07, P>0.05$)。

2.3 术后 haze 的情况

两组术后均有 haze 出现,一般在术后1,3mo达到高峰,6mo后逐渐下降。术后1mo,在0级 haze 中,实验组有105眼(87.5%),对照组有62眼(51.7%),两组差异有统计学意义($P<0.05$);术后3mo,在0级 haze 中,实验组有80眼(66.7%),对照组有39眼(32.5%),两组差异有统计学意义($P<0.05$);术后6mo,在0级 haze 中,实验组有96眼(80.0%),对照组有68眼(56.7%),两组差异有统计学意义($P<0.05$)。在 haze 的病例中,以800度以上的近视患者居多,其中出现3级 haze 的近视患者均为对照组,且近视度数均大于800度。出现 haze 时,患者自感视力下降,经激素冲击方法治疗后,部分患者视力好转,但视力仍低于术前最佳矫正视力(表1)。

2.4 术后视力

术后2wk检查,裸眼视力为0.15~1.5。但近视手术一般是以术后3mo为标准,视力达到0.5或以上例数的百分比来评估。术后6mo,实验组有91眼(75.8%)的视力大于或等于1.0,2眼(1.7%)视力小于0.5;对照组有51眼(42.5%)的视力大于或等于1.0,9

眼(7.5%)视力小于0.5,两组差异性有显著意义($P < 0.01$,表2)。

3 讨论

准分子激光角膜上皮瓣下磨镶术是高度和超高度近视患者的一种有效治疗方法,也适用于角膜较平或较陡的近视患者,是薄角膜、小角膜、小睑裂、从事特殊职业易发生眼外伤患者的最佳选择。它可明显减少PRK术后因角膜上皮功能缺失引起疼痛和角膜haze,同时也消除了LASIK术中与角膜瓣相关的并发症。LASEK手术能创建一个在激光切削后,立即覆盖角膜基质的完整而有活性的角膜上皮瓣,在术后早期充当保护层的作用,它可减少泪液中炎症介质对角膜激光切削区的侵蚀。从生物力学角度来讲,LASEK术后保留的角膜基质较厚,故抗击能力较LASIK术后强,避免了角膜后弹力层膨出,甚至出现圆锥角膜。Ermanno^[2]研究发现,经历6mo后,在角膜地形图、最佳矫正视力、对比敏感度方面LASEK均优于LASIK。虽然LASEK有许多优点,但也有一些并发症,其中最为棘手的是术后长期遗留haze,尤其是高度近视和超高度近视患者,从而影响术后视力。LASEK术后出现haze的主要因素为^[3]:高度近视、过敏症、自身免疫性疾病、暴露于紫外线等。为了减轻LASEK术后haze的形成,临床上常用糖皮质激素,但长期大剂量使用糖皮质激素,会引起激素性青光眼、白内障等一系列并发症,造成严重的视力损害。

Haze形成的确切机制还不清楚。Lohmann等^[4]认为haze形成主要与活性角膜细胞增多和新合成的细胞外基质排列不规则有关,因此抑制角膜细胞生长,减少新细胞外基质的合成就可减轻haze的形成。Fahtes等^[5]认为haze发生率高、严重程度与术眼屈光度数高、角膜切削深、角膜暴露于激光下的时间长有关。Lin等^[6]报道术中角膜切削深度大于100 μm 或切削深度与角膜厚度之比大于0.18,则术后出现haze的几率明显增加。

丝裂霉素C是由头状链霉素分离出的一种毒副作用小的抗代谢药物,它通过抑制RNA和胶原蛋白的合成,使DNA解聚,破坏DNA结构和功能,抑制增生期DNA的复制,对增生中的各期细胞均有抑制和杀伤作用,从而有效地抑制成纤维细胞的增生,减少胶原产生和瘢痕形成。Vigo等^[7]和Xu等^[8]通过临床观察,证实其安全性良好,研究表明,MMC能通过有效地抑制角膜基质激光切削区内的细胞生长而减少haze的形成。术中一次性使用MMC有很好的患者顺从性、最小的副作用以及很好的可控性等优点。MMC在临床上治疗作用和毒性作用均与用药途径、浓度及时间有关。在LASEK术中使用MMC液的浓度各不相同,史建江^[9]认为0.4mg/mL MMC的效果要好于0.2mg/mL,郝更生等^[10]认为0.1,0.2mg/mL MMC的效果相同,于海群等^[11]认为0.8mg/mL MMC效果最好。研究表明,选择浓度为0.2mg/mL MMC用于眼表安全可靠。LASEK术中使用MMC浸泡时间目前没有统一的标准,祁勇军等^[12]为12s,谭业双等^[3]为2min,史建江^[9]为30~110s。我们根据实际情况进行适当的调整,浸泡时间与激光的切削时间和近视度数成正比,一般近视度数在800度以下,MMC液浸润角膜基质床30~40s,大于800度,一般浸润40~60s,通常不超过80s,以免影响角膜上皮的愈合,导致术后视力下降。结果表明,实验组使用MMC后,haze明显低于对照组,且程度轻,术后刺激症状与对照组无明显差异,不影响术后上皮愈合及视力恢复。

LASEK的优势是术中保留有一层有活性的角膜上皮瓣,它是一个生理屏障,可以使得术后的haze得到部分抑

制^[13]。一个成功的LASEK,关键是要制作一个完整而有活力的角膜上皮瓣。在开展LASEK的早期,剥离角膜上皮瓣比较困难,在我们的早期病例中,出现haze的比例和严重程度较大,这与角膜上皮瓣的成活率低有关。所以在手术中,应该尽量保护好上皮瓣,操作时应注意以下几点:(1)乙醇浓度不要太高,一般以200mL/L为宜,浸泡时间越短越好,一般不要超过20s,长时浸泡会导致角膜上皮细胞水肿,使上皮失去活性,成为“伪LASEK”。(2)掀角膜上皮瓣时应从边缘开始,类似于白内障撕囊的技巧,边推边掀,尽量使上皮瓣完整,同时应保证角膜基质层表面光滑平整,不残留有角膜上皮细胞。(3)冲洗角膜基质床时,使上皮瓣始终位于角膜缘的上方,尽量避免触碰上皮瓣。(4)水复瓣时,嘱患者向下注视,水流由上而下,使上皮瓣完全覆盖角膜基质床,称为“水复瓣”,并尽量对齐上皮瓣的边缘,同时也应彻底冲洗结膜瓣,以免MMC液残留。由于上皮瓣非常薄且弹性较差,术中上皮瓣如堆积或折叠在一起,可用水冲开角膜上皮瓣,使瓣舒展平复,尽量避免棉签或金属器械触碰上皮瓣,以免损伤上皮瓣,影响手术效果,同时在摘镜时应判断角膜上皮瓣是否完全愈合,如未完全愈合可适当延长摘镜时间,摘镜时应保持轻、巧、准,避免损伤角膜上皮。

在LASEK治疗中高度近视术中,一次性使用0.2g/L MMC,可明显减少haze的发生,尤其对高度或超高度的近视效果非常明显,术后视力稳定,且无毒副作用。该方法操作简单方便、经济,患者有很好的顺应性,而且不需要投入太多的设备。但要安全的开展此项手术,需严格掌握手术适应证,注意术中的手术技巧,药物的合理使用。

参考文献

- 1 Camellin M. LASEK may after the advantage of both Lasik and PRK. *Ocu Surg N Int* 1999;10(3):14-15
- 2 Ermanno S. Laser *in situ* keratomileusis vs laser epithelia keratomileusis (Lasik vs lasek). *J Refract Surg* 2001;17(suppl):219-223
- 3 谭业双,刘磊,李新宇. 丝裂霉素C在LASEK术中应用的临床研究. *眼外伤职业眼病杂志* 2008;30(4):289-292
- 4 Lohmann C, Gartry DS, Kerr Muir MG, et al. "Haze" in photorefractive keratectomy: its origins and consequences. *Laser Light Ophthalmol* 1991;4(1):15-34
- 5 Fantès FE, Hanna KD, Waring GO 3rd, et al. Wound healing after excimer laser keratomileusis (photorefractive keratectomy) in monkeys. *Arch Ophthalmol* 1990;108(5):665-675
- 6 Lin N, Yee SB, Mitra S, et al. Prediction of conreal Haze using an ablation depth/corneal thickness ratio after laser epithelial keratomileusis. *J Refract Surg* 2004;20(6):797-802
- 7 Vigo L, Scandola E, Carones F. Scraping and mitomycin C to treat Haze and regression after photorefractive keratectomy for myopia. *J Cataract Refract Surg* 2003;19(4):449-454
- 8 Xu H, Liu S, Xia X, et al. Mitomycin C reduces Haze for mation in rabbits after excimer laser photorefractive keratectomy. *J Refract Surg* 2001;17(3):342-349
- 9 史建江. 不同浓度丝裂霉素C对LASEK术后效果的影响. *国际眼科杂志* 2010;10(10):1919-1921
- 10 郝更生,秦利平. 两种浓度丝裂霉素C在LASEK术中预防haze效果的临床对比研究. *中华眼外伤职业眼病杂志* 2011;33(12):926-929
- 11 于海群,陶祥臣,朱伟,等. 丝裂霉素C对LASEK术后Haz形成及角膜基质细胞的影响. *山东大学耳鼻喉眼学报* 2012;26(5):3-5
- 12 祁勇军,邓晖,邓晓硕,等. 中高度近视患者LASEK术中运用丝裂霉素C预防Haze的临床研究. *眼科新进展* 2007;27(7):535-537
- 13 Rudolf A, Jaroslav R. Laser-assisted subepithelial keratectomy for myopia: Two-year follow-up. *J Caratact Refract Surg* 2003;29(11):661-668