

# 1g/L 溴芬酸钠滴眼液在 LASEK 术后的早期疗效

赵丹丹, 张文文, 黄蓓, 汪俊

作者单位: (210000) 中国江苏省南京市, 南京东南眼科医院近视眼科

作者简介: 赵丹丹, 主治医师, 研究方向: 角膜及眼内屈光手术。

通讯作者: 赵丹丹. 2007zxdbd@163.com

收稿日期: 2016-05-09 修回日期: 2016-07-12

## Short term effects of 1g/L bromfenac sodium eye drops after LASEK

Dan - Dan Zhao, Wen - Wen Zhang, Bei Huang, Jun Wang

Department of Myopia, Nanjing South East Eye Hospital, Nanjing 210000, Jiangsu Province, China

**Correspondence to:** Dan - Dan Zhao. Department of Myopia, Nanjing South East Eye Hospital, Nanjing 210000, Jiangsu Province, China. 2007zxdbd@163.com

Received: 2016-05-09 Accepted: 2016-07-12

### Abstract

• **AIM:** To compare postoperative anti - inflammation effect and safety between bromfenac sodium eye drops and pranoprofen eye drops in patients after laser epithelial keratomileusis (LASEK).

• **METHODS:** In the prospective, randomized and controlled study, 100 patients (200 eyes) undergoing LASEK were randomized into the bromfenac sodium group (100 eyes) and control group (100 eyes). Patients in bromfenac sodium group received bromfenac sodium hydrate ophthalmic solution eye drops twice a day in 3d before surgery and 2wk after surgery, while the patients from the control group were given pranoprofen eye drops 4 times a day in the same period. At 1, 3, 5d, 1 and 3mo after surgery, irritative symptoms grade, duration of irritation, time for corneal epithelial healing, corneal haze, uncorrected visual acuity and intraocular pressure (IOP) were observed and compared between the two groups. Quantitative data were analyzed using independent samples *t*-test and ranked data were statistically analyzed using the Mann-Whitney rank sum test.

• **RESULTS:** There was no significant difference between two groups in irritative symptoms grade ( $P = 0.317$ ), neither was existed between two groups in uncorrected visual acuity after surgery ( $P > 0.05$ ). There was no statistical significance in the time for corneal epithelial healing between two groups ( $P = 0.551$ ).

• **CONCLUSION:** Bromfenac sodium eye drops (1g/L) can achieve the same therapeutic effect as pranoprofen eye drops after LASEK.

• **KEYWORDS:** pain relieving; bromobenzenes; laser epithelial keratomileusis

**Citation:** Zhao DD, Zhang WW, Huang B, et al. Short term effects of 1g/L bromfenac sodium eye drops after LASEK. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2016;16(8):1522-1524

### 摘要

**目的:** 比较 1g/L 溴芬酸钠滴眼液在准分子激光角膜上皮磨镶术 (laser - assisted subepithelial keratomileusis, LASEK) 术后的抗炎作用及安全性。

**方法:** 前瞻性随机对照研究。将 2014-06/09 在南京东南眼科医院近视眼科接受 LASEK 手术的患者 100 例 200 眼随机分为两组 (各 50 例)。溴芬酸钠组术前 3d、术后 1wk 给予 1g/L 溴芬酸钠滴眼液 2 次/d, 对照组给予普拉洛芬滴眼液 4 次/d, 在术后 1、3、5d、1、3mo 观察并记录眼部刺激症状分级、角膜上皮愈合时间、haze 情况以及裸眼视力、眼压变化情况。手术前后差异的比较采用配对样本 *t* 检验, 组间差异的比较采用独立样本 *t* 检验, 等级资料比较采用非参数秩和检验。

**结果:** 两组患者术后眼部刺激症状分布的差异无统计学意义 ( $P = 0.317$ ), 两组患者术后不同时间的裸眼视力间差异无统计学差异 ( $P > 0.05$ ), 术后角膜上皮愈合时间两组亦无统计学意义 ( $P = 0.551$ )。

**结论:** 1g/L 溴芬酸钠滴眼液对于缓解 LASEK 术后眼部刺激症状与使用普拉洛芬滴眼液效果相似。

**关键词:** 止痛; 溴芬酸钠; 准分子激光角膜上皮磨镶术

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2016.8.31

**引用:** 赵丹丹, 张文文, 黄蓓, 等. 1g/L 溴芬酸钠滴眼液在 LASEK 术后的早期疗效. 国际眼科杂志 2016;16(8):1522-1524

### 0 引言

准分子激光角膜上皮磨镶术 (laser - assisted subepithelial keratomileusis, LASEK) 是继准分子激光屈光角膜切削术 (photorefractive keratectomy, PRK) 之后的一种手术方法, 它结合了 PRK 与准分子激光角膜原位磨镶术 (laser *in-situ* keratomileusis, LASIK) 的优点, 得到了广泛的应用。LASEK 拓宽了准分子激光手术的适应证, 特别是对于角膜相对较薄、小睑裂及眼部易受外伤的特殊职业从业者<sup>[1-2]</sup>, 而且与 LASIK 相比, 能够避免与板层刀、角膜瓣相关的并发症。但是术后早期角膜刺激症状、术后角膜上皮雾状混浊 (haze) 及术后激素性高眼压等问题的存在, 影响了患者对手术的接受度和术后视力的恢复。为了进一步减轻或消除 LASEK 术后眼部刺激症状, 国内外学者进行了许多探索, 如早期在术中应用冷藏的平衡盐溶液<sup>[3]</sup> 及术后应用绷带式角膜接触镜等, 近几年研究较多的是关于在 LASEK 术前及术后局部应用非甾体类抗炎药 (NSAIDs)。溴芬酸钠是 NSAIDs 中的环氧化酶-2 的抑制剂, 眼部局部用药效果好, 不良反应少, 作用效果相当于小剂量糖皮质激素。为观察 1g/L 溴芬酸钠滴眼液对于缓

表1 溴芬酸钠组和对照组术后不同时间裸眼视力比较

组别	眼数	$\bar{x} \pm s$				
		1d	3d	5d	1mo	3mo
溴芬酸钠组	100	4.45±0.05	4.59±0.08	4.75±0.12	5.04±0.05	5.05±0.06
对照组	100	4.44±0.06	4.58±0.07	4.77±0.10	5.05±0.06	5.05±0.05
<i>F</i>		3.941	1.429	2.218	9.339	2.834
<i>P</i>		0.517	0.333	0.354	0.534	0.521

表2 溴芬酸钠组和对照组患者 LASEK 手术前后不同时间眼压比较

组别	眼数	$(\bar{x} \pm s, \text{mmHg})$			
		术前	术后 5d	术后 1mo	术后 3mo
溴芬酸钠组	100	16.88±2.65	16.43±5.63	15.54±3.01	15.25±2.22
对照组	100	16.61±2.78	16.21±4.91	15.49±2.87	15.05±1.99
<i>T</i>		0.81	0.84	0.85	0.79
<i>P</i>		0.46	0.45	0.43	0.55

解 LASEK 术后眼部刺激症状的作用,本研究对行 LASEK 的患者使用该药物,并与普拉洛芬进行对比性研究,观察其临床疗效,现将研究结果总结如下。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

本研究采用前瞻性随机对照研究。经过南京东南眼科医院伦理委员会论证,选取 2014-06/09 在南京东南眼科医院行 LASEK 手术矫正近视及近视散光并符合纳入排除标准的患者 100 例 200 眼,采用随机分组,分为溴芬酸钠组和对照组各 50 例 100 眼。患者术前均知情同意并签署书面知情同意书。溴芬酸钠组平均年龄 22.48±4.29 岁,术前最佳矫正视力(best corrected visual acuity, BCVA) 5.03±0.06,术前等效球镜(spherical equivalent, SE)平均-4.72±1.16D,其中球镜度数-4.16±1.05D,柱镜度数-0.61±0.46D,角膜曲率 43.24±1.35D;对照组平均年龄 22.56±4.10 岁,术前 BCVA 平均 5.04±0.05,术前 SE 平均-4.68±1.20D,其中球镜度数-4.34±1.11D,柱镜度数-0.65±0.51D,角膜曲率 42.96±1.29D。术前各参数进行比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。两组患者的纳入标准包括:双眼屈光度数稳定 2a 或以上,软性角膜接触镜停戴 2wk 以上,硬性角膜接触镜停戴 4wk 以上,BCVA 在 1.0 及以上,角膜厚度 460 μm 以上,术后角膜基质床厚度在 300 μm 以上,无其他眼病及角膜手术史,无全身结缔组织病及严重的自身免疫性疾病,术中术后均无明显手术并发症等。

## 1.2 方法

### 1.2.1 术前检查

患者术前接受常规检查,包括裸眼视力(uncorrected visual acuity, UCVA)、近 UCVA、BCVA、电脑验光、综合验光、散瞳验光、眼压检查、裂隙灯眼前节检查、散瞳后眼底检查、泪膜破裂时间(break-up time, BUT)、泪液分泌试验(Schimer's I test)、Pentacam 眼前节分析、Amiris 角膜地形图检查、角膜测厚检查等。术前 1d 使用 0.5% 左氧氟沙星滴眼液,6 次。

### 1.2.2 手术方法

术眼常规消毒铺巾,使用 40g/L 盐酸奥布卡因 3 次,置开睑器。使用 20% 酒精浸泡角膜上皮 20s,使用上皮铲去除角膜上皮,使用 Amiris750S 准分子中的 LASEK 模式消融角膜基质层,切削直径 6.3~6.5mm;激光消融结束后使用 0.2g/L 丝裂霉素棉片敷贴 15s,平衡液冲洗,保留原上皮瓣。术后每眼均使用绷带式角膜接触镜。所有手术均由同一名经验丰富的医生完成。

### 1.2.3 术后处理和随访

术后第 1d 开始滴用 1g/L 氟米龙滴眼液每日 4 次,每 2wk 递减 1 次,连续 2mo,5g/L 左氧氟沙星 4 次/d,连续 2wk,1g/L 玻璃酸钠滴眼液 4 次/d,连续 2mo。其中溴芬酸钠组术后第 1d 开始滴用 1g/L 溴芬酸钠滴眼液,2 次/d,连续 1wk;对照组使用普拉洛芬滴眼液 4 次/d,连续 1wk。于术后 1、3、5、7d 记录术后裸眼视力、眼压。观察并记录眼部刺激症状、角膜上皮愈合情况、角膜上皮雾状混浊(haze)情况。

眼部刺激症状按分级评价标准:将眼部刺激症状按分级标准将眼部疼痛分为 4 级<sup>[4]</sup>:0 级为无痛感;1 级为有轻微烧灼样疼痛;2 级有比较明显的烧灼样针刺样疼痛,并持续较长时间;3 级有十分明显的针刺样疼痛,常需口服止痛药缓解。角膜上皮愈合标准及 haze 评价标准:术后角膜上皮愈合情况根据角膜上皮愈合时间长短进行评估<sup>[5]</sup>。角膜上皮愈合标准:在裂隙灯下观察角膜上皮完全覆盖创面,多数上皮愈合者在角膜中央可见到“Y”形接触线。角膜上皮雾状混浊(haze)按照标准的 Fantes 5 级分类方法<sup>[6]</sup>:0:无;0.5:斜照仔细可见轻度混浊;1 级:混浊不影响对虹膜的观察;2 级:虹膜纹理不清楚;3 级:虹膜和晶状体中度不清楚;4 级:瘢痕区基质完全混浊无法透到前房。

统计学分析:采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。同组的术前术后差异使用配对样本 *t* 检验,组间术前资料的比较以及术后两组间不同指标的比较采用独立样本 *t* 检验或非参数秩和检验。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者术后不同时间点视力变化

术后各随访时间点两组的裸眼视力检查结果见表 1,使用独立样本 *t* 检验,比较术后相同随访时间点溴芬酸钠组和对照组之间进行比较,两组间视力差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

### 2.2 两组患者不同时间点眼压变化

术前及术后 5d,1、3mo 的眼压检查结果见表 2,试验组和对照组眼压在各时间点差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。术后 5d 时试验组有 4 眼(4%)的眼压超过 18mmHg,但均在 21mmHg 以内,对照组有 5 眼(5%)超过 18mmHg,在 21mmHg 以内。术后 1mo 时试验组有 1 眼(1%),对照组 2 眼(2%) 在 18~21mmHg 范围内。本研究患者随访时均未出现眼压超过 21mmHg 的情况。

### 2.3 两组患者术后眼部刺激症状

术后两组患者眼部刺

激症状分级见表3,溴芬酸钠组与对照组眼部刺激症状的分布无统计学差异( $Z=-1.000, P=0.317$ )。

**2.4 角膜上皮愈合时间及 haze 情况** 术后角膜上皮愈合时间,溴芬酸钠组平均为  $4.72 \pm 0.45d$ ,对照组平均  $4.76 \pm 0.50d$ ,使用独立样本  $t$  检验比较,两组间差异无统计学意义( $t=-0.597, P=0.551$ )。术后两组均没有发生 0.5 级以上的 haze。试验组有 1 例 1 眼患者术后 1mo 出现轻微 haze,且不影响视力,及时予以氟米龙剂量调整,轻微 haze 逐渐消退。术后 3mo 时,两组均没有 haze 出现。

### 3 讨论

角膜屈光术后局部常规使用糖皮质激素类药物主要是利用其抗炎和免疫抑制作用以减轻炎症反应、弥漫性层间角膜炎(DLK)及预防屈光回退。糖皮质激素通过干扰组织细胞对花生四烯酸的利用,使损伤部位的致炎物质——前列腺素的合成减少,这一作用主要是针对炎症反应中的慢反应物质,抗炎作用较为迟缓。而 NSAIDs 则是通过抑制环氧化酶活性来阻断前列腺素合成而发挥抗炎作用,这一作用主要针对炎症早期的炎性介质。二者作用于抗炎作用的不同环节,联合使用可以产生协同作用。

普拉洛芬滴眼液属于丙酸类 NSAIDs 滴眼剂,主要通过抑制环氧化酶阻滞前列腺素的生物合成与释放,减少炎症递质对眼部的刺激损害,从而发挥抗炎、止痛作用。国内外临床试验也确定普拉洛芬滴眼液对眼前段炎症的良好疗效<sup>[7-8]</sup>;也有研究认为 LASEK 术前开始使用普拉洛芬会得到更好的治疗效果<sup>[9]</sup>。溴芬酸钠是一种吡唑乙酸类衍生物,是一种较新的眼科局部 NSAIDs,其作用温和,刺激性小,具有较强的抗炎作用,在眼科治疗中的应用越来越广。Wang 等<sup>[10]</sup>通过观察比较 0.09% 溴芬酸钠滴眼液及 0.5% 酮咯酸氨丁三醇滴眼液应用于 LASEK 术后的抗炎作用及对视觉质量的影响分析显示,前者的抗炎作用明显强于后者;许艳等<sup>[11]</sup>通过对比研究在 SBK 术后使用溴芬酸钠滴眼液及氟米龙滴眼液的安全性及疗效观察发现,两者均能达到同样的治疗效果。为比较 LASEK 术后两种不同非甾体类药物联合使用糖皮质激素对眼部刺激症状缓解作用的优劣,我们进行了本研究。

丝裂霉素 C 是一种烷基化物质,它通过使细胞 DNA 中腺嘌呤和鸟嘌呤发生交联,阻断其 DNA 的合成,并能抑制细胞的有丝分裂,干扰细胞的周期循环,是临床上常用的一种周期非特异性抗肿瘤类药物。这一点可说明手术过程中丝裂霉素 C 的使用,可以使得角膜基质细胞和肌成纤维细胞密度下降,新生胶原和细胞外基质沉积减少,从而减少了 haze 的形成。有报道认为<sup>[12]</sup>,丝裂霉素 C 对静止期的细胞亦有杀伤作用,可能会导致角膜上皮细胞的

表3 溴芬酸钠组和对照组术后眼部刺激症状分布情况眼(%)

组别	眼数	0级	1级	2级	3级
溴芬酸钠组	100	72(72)	27(27)	1(1)	0
对照组	100	68(68)	30(30)	2(2)	0

毒性反应,从而影响了角膜上皮的修复。本研究中使用丝裂霉素时,仅作用于角膜的光学区,约是角膜中央直径 6mm 范围,酒精浓度仅为 20%,角膜上皮的愈合未受明显影响。

本研究结果显示,使用溴芬酸钠滴眼液的组别及使用普拉洛芬滴眼液的组别在 LASEK 术后早期的眼部刺激症状的缓解效果、术后视力恢复以及角膜上皮愈合时间上均是相当( $P>0.05$ )。表明二者在 LASEK 术后早期均可以有效缓解眼部的刺激症状,当然考虑到本研究样本量还不够大,还需进一步研究。

### 参考文献

- 1 McAlinden C. Corneal refractive surgery: past to present. *Clin Exp Optom* 2012;95(4):386-398
- 2 de Benito-Llopis L, Teus MA. Epi-LASIK versus LASEK and PRK. *J Cataract Refract Surg* 2012;38(4):732
- 3 Kitazawa Y, Tokoro T, Ito S, et al. The efficacy of colling on excimer laser photorefractive keratectomy in the rabbit eye. *Surv Ophthalmol* 1997;42(Suppl 1):S82-88
- 4 Pallikaris IG, Katsanevaki VJ, Knyvianaki MI, et al. Advances in subepithelial excimer refractive surgery techniques: epi-LASIK. *Curr Opin Ophthalmol* 2003;14(4):207-212
- 5 薛丽霞,万艳丽,张波.保留与去除上皮瓣 LASEK 治疗近视的疗效观察. *眼科* 2010;19(4):279-282
- 6 Fantes 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
- 7 Hosoi T, Sasaki M, Baba S, et al. Effect of pranoprofen on endoplasmic teticulum stress in the primary cultured glial cells. *Neurochem Int* 2009;54(1):1-6
- 8 王晓瑛,周行涛,戴锦辉,等.普拉洛芬滴眼液控制准分子激光上皮角膜磨镶术后反应的临床评价. *眼视光学杂志* 2004;6(3):150-152
- 9 刘香琼,李婧,易村健.普拉洛芬联合氟米龙对 LASEK 术后反应的疗效评价. *国际眼科杂志* 2012;5(12):844-846
- 10 Wang XJ, Wong SH, Givergis R, et al. Evaluation of analgesic efficacy of bromfenac sodium ophthalmic solution 0.09% versus ketorolac tromethamine ophthalmic solution 0.5% following LASEK or Epi-LASIK. *Clin Ophthalmol* 2011;5(4):1451-1457
- 11 许艳,赵旭,张丰菊,等.0.1%溴芬酸钠水合物滴眼液在准分子激光原位角膜磨镶术后的临床疗效观察. *中华眼科杂志* 2013;49(4):320-326
- 12 曾锦,王军,崔颖,等. LASEK 术中应用丝裂霉素对角膜上皮细胞愈合的影响. *新医学* 2011;42(11):745-747