

角膜表层屈光手术后疼痛控制的研究进展

王璐 王雁

【摘要】 准分子激光角膜表层屈光手术因其可保留较多的角膜基质组织,术后角膜生物力学相对稳定,且有一些特殊的手术适应证(角膜偏薄、角膜瘢痕及角膜移植术后等),目前仍是屈光矫正手术中较为主要的方法之一。然而,因其手术后特殊的愈合反应所导致的术后疼痛是困扰医生和患者的主要问题,影响了此术式在临床上更为广泛的应用,因此手术后如何缓解疼痛亟待解决。现就角膜表层屈光手术后疼痛的控制做一综述。

【关键词】 疼痛; 屈光外科手术; 控制

Current progress in pain control after corneal surface ablation Wang Lu, Wang Yan.

Tianjin Eye Hospital, Tianjin Key Lab of Ophthalmology and Visual Science, Tianjin Eye Institute, Clinical College of Ophthalmology, Tianjin Medical University, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Wang Yan, Email: wangyan7143@vip.sina.com

【Abstract】 Excimer laser surface ablation refractive surgery can retain more corneal stromal tissue, has more stable corneal biomechanics and is effective in reducing refractive error. Patients with specific ocular conditions, such as a thinner cornea, corneal scars or previous radial keratotomy will have the best outcomes with surface ablation. However, postoperative pain caused by the healing process is the main problem that concerns doctors and patients. So postoperative pain still needs to be resolved. Pain control after corneal surface ablation is reviewed in this paper.

【Key words】 Pain; Refractive surgical procedures; Control

角膜屈光手术是目前矫正视力的有效方法之一,其中准分子激光角膜表层屈光手术(surface ablation)因其可保留较多的角膜基质组织,术后角膜生物力学相对稳定,目前仍是屈光矫正手术中较为主要的方法之一。从最初的PRK,到LASEK和机械法准分子激光上皮瓣下角膜磨镶术(epipolis laser in situ keratomileusis, Epi-LASIK),直至近期的经角膜上皮的激光角膜切削术(transepithelial PRK, tPRK),表层切削手术经历了二十余年的发展过程,逐渐向优化表层切削术发展的同时,因其术后特殊的愈合反应所导致的术后疼痛是困扰医生和患者的主要问题。中度至重度的疼痛不适感是某些患者不愿选择此种术式的原因之一,影响了此术式在临床上更为广泛的应用,因此疼痛问题亟待解决。现就角膜表层屈光手术后疼痛的控制做一综述。

1 角膜表层屈光手术后疼痛的组织学基础及产生原因

在角膜表层屈光手术中,无论采用何种手术方式均需去掉角膜上皮,去除角膜上皮的方法多种多样,包括机械法、化学法及激光切削上皮。角膜具有丰富的感觉神经,是人体神经分布最密集、感觉最敏感的部位。三叉神经的睫状长神经

穿过周边深层角膜,其神经分支在浅层潜行,在角膜前1/3处交错连接,通过前弹力层终止在角膜上皮处的翼状细胞,在前弹力层处形成上皮下密集的终末神经丛,没有末端器的终末轴突对疼痛和触觉非常敏感,角膜神经末梢中央的密度多于周边,因此当角膜上皮缺失暴露了大量高敏感性的神经末梢时,会引起严重的疼痛,加之术中准分子激光切削后暴露了中央角膜基质层组织,手术后泪液中炎症因子的刺激均会加重疼痛反应,此为手术后疼痛的组织病理学基础。

手术后角膜上皮的缺失暴露了大量高敏感性的神经末梢,对于神经末梢的刺激导致了严重的疼痛和神经源性炎症,并释放炎症细胞介质特别是前列腺素(prostaglandin, PG)。PG可增加痛觉感受器对缓激肽等致痛物质的敏感性,因此PG的释放对炎症疼痛起到了放大作用,此外PG(E1、E2、F2a)本身也有致痛作用^[1]。

2 不同手术方式疼痛的特性

角膜上皮去除后上皮组织完全再生需要3~6 d,在伤口愈合期间患者通常会感受到中度至重度的疼痛感。术后早期疼痛感强烈,尤以术后3~6 h显著,24 h为高峰,一般疼痛持续36~48 h。疼痛性质类似于严重角膜擦伤或紫外线性角膜炎。

2.1 LASEK

LASEK术中采用化学方法如20%乙醇浸润上皮,使基底

膜与前弹力层自然分离。较 PRK 而言, LASEK 术中保留有活性的上皮瓣, 可以减少诸如转化生长因子 $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等细胞因子的释放, 加速角膜上皮愈合的速度, 从而减轻疼痛感。钱志刚等^[2]研究表明 LASEK 较 PRK 而言未能提高术后患者的舒适度, 术后眼部疼痛率差异无统计学意义。有些研究则认为 LASEK 术后保留的角膜上皮瓣无粘附性易变得疏松, 术后第 1 天疼痛更重。酒精对于角膜缘干细胞及剩余角膜上皮的毒副刺激作用或许会加重术后细胞反应, 从而加重疼痛感。如 LASEK 术中分离角膜上皮瓣的时间过长, 势必增加角膜瓣暴露的时间, 导致角膜瓣过度干燥, 活性细胞的数量下降, 亦有可能加重疼痛反应。另外 LASEK 术中酒精应用的时间及浓度不同亦有可能导致不同的研究结果存在差异。

2.2 Epi-LASIK

Epi-LASIK 应用微型角膜上皮刀制作角膜上皮瓣, 其原理是依靠电动装置驱使钝性刀片高速震动从而机械分离上皮。此术式结合了 LASIK 及 LASEK 手术的优点, 使得角膜上皮瓣的上皮细胞活性更高、表面更为规则, 同时基底膜更为完整, 起到屏障作用, 阻止 TGF- $\beta 1$ 、TNF- α 、表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF)、白细胞介素-8 (interleukin-8, IL-8) 等细胞因子穿透进入角膜基质^[3], 因此伤口愈合反应轻。另外, Epi-LASIK 术中角膜上皮没有受到乙醇等化学性损害, 因此伤口愈合能力更强也更快。Magone 等^[4]研究表明 Epi-LASIK 组术后前 4 d 患者的疼痛感明显轻于 PRK 组, 差异均有统计学意义。Torres 等^[5]研究表明术后第 1 天角膜瓣的活性 Epi-LASIK 较 LASEK 更好, Epi-LASIK 制瓣后 24 h 光镜和电镜显示上皮细胞的形态学接近正常, 而酒精制瓣后 24 h 其基底膜的变异性较大, 包括分裂瓦解, 不连续、细胞破坏及上皮细胞基底的空泡化。

2.3 tPRK

tPRK 无需使用酒精或角膜上皮刀, 术中采用准分子激光去除角膜上皮, 对角膜上皮和屈光不正的切削是连续进行的, 且角膜上皮的切削直径与屈光切削的直径相同, 因此术后角膜伤口愈合更快。表层屈光手术后角膜细胞凋亡及肌成纤维细胞的激活对于伤口愈合起到了重要的作用, 激光去除角膜上皮可以降低角膜细胞凋亡水平, 术后角膜基质更加平滑。Fadlallah 等^[6]研究显示 tPRK 组角膜上皮愈合时间显著低于 LASEK 组, 且术后 48 h 患者主观疼痛感 tPRK 组更轻微。Aslanides 等^[7]亦有相似结果, 他们的研究显示术后第 3 天 tPRK 组 97% 的角膜伤口完全愈合, 而 LASEK 组仅有 57%, tPRK 组较 LASEK 组疼痛感明显降低。

2.4 PRK

术中采用机械方法如角膜上皮刀刮除上皮。Doherty 等^[8]研究表明在术后 1~2 h 内, PRK 组的疼痛感轻于 LASEK 组 ($P < 0.05$), 术后 4~24 h 内 2 组比较差异无统计学意义。

3 角膜表层屈光手术后疼痛的控制

3.1 局部应用非甾体抗炎药 (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)

3.1.1 NSAIDs 的止痛原理及其种类 NSAIDs 通过干扰环氧化酶 (cyclooxygenase, COX) 的活性, 从而抑制花生四烯酸合成前列腺素, 进而阻止炎症反应并减轻对游离神经末梢的刺激, 以达到抗炎和止痛的作用。目前, 表层屈光手术后最常用的止痛方法是局部应用 NSAIDs。局部用药可以降低全身用药的副作用, 增加眼部的吸收。眼科局部 NSAIDs 分为 3 类, 分别是吲哚类、苯乙酸类和苯基链烷酸, 每种均有其独特的药理特性。

3.1.1.1 双氯芬酸 (Diclofenac) 为水溶性的苯乙酸类衍生物。1993 年 Sher 等^[9]一项随机双盲对照临床试验对角膜表层屈光手术后局部应用双氯芬酸钠与安慰剂进行比较, 结果表明双氯芬酸钠可以减轻 PRK 术后疼痛感及不适感, 自此非甾体类抗炎药开始被广泛应用到角膜表层屈光手术后止痛, 为美国 FDA 批准用药。

3.1.1.2 安贺拉 (ketorolac tromethamine) 化学名称酮咯酸氨丁三醇, 为水溶性苯乙酸类。0.5% 安贺拉 (AcularLSTM) 滴眼液被美国 FDA 批准用于缓解白内障术后疼痛, 0.5% 最常见的副作用是烧灼感和刺痛感。2003 年 0.4% 安贺拉被美国 FDA 批准用于缓解角膜表层屈光手术后疼痛。0.4% 安贺拉中防腐剂成份苯扎氯铵的浓度为 0.006%, 较 0.5% 安贺拉中 0.01% 防腐剂浓度有所下降, 提高了患者使用后的舒适度。滴眼液中的其余成分包括氯化钠、0.015% 依地酸二钠、辛苯苄醇 40、纯净水及盐酸, pH 值调节至 7.4。眼部应用安贺拉可降低房水内 PGE2 的水平, 应用此药 10 mg 每 6 h 一次, 血浆中的峰值浓度可以稳定的维持在 960 ng/ml, 因此推荐剂量为每日 4 次。多中心随机对照双盲研究表明 PRK 术后 313 眼应用安贺拉, 疼痛的强度、持续时间及疼痛的缓解均较对照组明显减轻^[10]。

3.1.1.3 奈帕芬胺 (nepafenac) 芳基乙酸类的前体药, 剂型为混悬液, 2005 年美国 FDA 批准其用于缓解白内障术后疼痛。局部应用奈帕芬胺 30 min, 放射性 ¹⁴C 标记的奈帕芬胺在角膜中即可达到 15.2 $\mu\text{mol/L}$ 的峰值浓度。由于其为前体药物, 离体状态下其抑制 COX-1 的作用较弱, 对于前列腺素 H (PGH) 合成酶-1 的半抑制浓度 (IC₅₀) 为 64.3 $\mu\text{mol/L}$ 。然而, 在角膜、虹膜、睫状体、视网膜及脉络膜中, 奈帕芬胺被眼内水解酶脱氨基为氨氛酸钠 (amfenac), 后者是一种强效 NSAIDs, 可以抑制 COX1/COX2 的活性, 对于 PGH 合成酶-1 及 PGH 合成酶-2 的半抑制浓度 (IC₅₀) 分别为 0.25 $\mu\text{mol/L}$ 和 0.15 $\mu\text{mol/L}$ 。基于其前体药的特性, 奈帕芬胺可以迅速渗透入角膜, 在新西兰白兔的实验中, 其渗入角膜的速度较双氯芬酸快 6 倍。Colin 等^[11]对 PRK 术后应用 0.1% 奈帕芬胺与 0.1% 双氯芬酸钠的做了研究, 结果显示术后第一天疼痛感两组比较差异无统计学意义; 术后第 2 天清晨, 0.1% 奈帕芬胺组畏光现象轻于 0.1% 双氯芬酸钠组, 差异有统计学意义 (1.2 vs. 1.8) 术后第 2 天夜晚, 0.1% 奈帕芬胺组较 0.1% 双氯芬酸钠组患者自觉疼痛感轻, 差异有统计学意义 (1.9 vs. 3.1), 术后第 3 天 2 组角膜重新上皮化的比例无统计学差异。

奈帕芬胺的推荐剂量为每日 3 次, 最多应用 15 d (总次数不超过 45 次)。由于其为混悬液, 因此不能与角膜接触镜同时使用, 因为后者有可能增加药物在眼表的停留时间。目

前, 奈帕芬胺用于角膜表层屈光手术后止痛为超说明书用药 (off-label)。

3.1.1.4 普罗纳克 (Bromfenac) 化学名称溴芬酸纳, 为局部苯乙酸类复合物。2005 年美国 FDA 批准了 0.09% 普罗纳克滴眼液用于白内障术后抗炎及止痛。普罗纳克最初由日本在 2000 年 5 月批准应用, 其作用类似于氨基酸钠 (amfenac), 不同之处是前者在苯环的第 4 位添加了溴基, 增强了其离体及在体的角膜的吸收性, 更容易渗透入眼内组织穿透性, 发挥其更强的生物学效应, 因此推荐剂量为每日两次, 这也是普罗纳克区别于其他 NSAIDs 的最大特点, 相比其他 NSAIDs 滴眼液每天 4 次的给药方式, 使用方便, 患者的依从性高。Wang 等^[12]对表层术后应用 0.09% 普罗纳克与 0.5% 安贺拉进行对比, 研究显示在术后缓解疼痛感方面普罗纳克更显优势, 在术后用药视物模糊程度、术后裸眼视力及用药不良反应这三方面二者均无显著性差异, 表明普罗纳克亦可有效地缓解表层屈光手术后的疼痛感。目前, 普罗纳克用于角膜表层屈光手术后止痛为超说明书用药。

3.1.2 NSAIDs 可能引发的问题 如患者需长期应用 NSAIDs, 医生在开具处方时通常会比较担心, 有报道表明应用 NSAIDs 后可能导致角膜上皮延迟愈合甚至角膜融解。NSAIDs 致角膜融解的原因尚不明确, 可能与基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 的异常表达相关。MMPs 在正常组织重塑中起重要作用, 同时也广泛存在于各类疾病中。MMPs 可以降解细胞外基质中的大多数成分, 包括胶原、蛋白多糖、纤维结合素、层粘连蛋白和弹性蛋白。MMP-1、MMP-3 及 MMP-9 等存在于各种各样类型的角膜基质损伤及角膜疾病中, MMP-9 的表达与上皮基底膜降解和上皮缺损相关。

NSAIDs 通过选择性阻断 COX 的活性, 使得花生四烯酸转向脂氧酶代谢途径, 导致白三烯积聚, 而白三烯是中性粒细胞强有力的趋化因子, 致中性粒细胞脱颗粒, 释放 MMP-1 及蛋白水解酶进入角膜, 导致角膜融解。

1999 年美国白内障与屈光手术医师协会 (American Society of Cataract and Refractive Surgery, ASCRS) 对其下会员进行了一项调查, 研究表明目前临床上已弃用的如商品名为 Falcon 及 Voltaren 的双氯芬酸与角膜基质溃疡间存在明显相关性, 但是角膜的不良反应似乎与药物的高剂量和 (或) 眼部同时患有其他疾病相关^[13]。Falcon 中有明显毒性的是托可索仑, 化学名称 α -生育酚聚乙烷二醇琥珀酸盐, 其中 α -生育酚的组成成分是一种维生素 E 的复合物, 聚乙烷二醇琥珀酸盐是溶媒, 二者共同作用后将不溶于水的维生素 E 转化为水溶性的形式。生育酚不仅具有抗增殖的作用, 而且有凋亡的作用。因此, 维生素 E 的复合物抑制细胞增殖的同时胶原酶和明胶酶出现了异常的过量表达, 导致角膜基质融解。

NSAIDs 致角膜融解的其他可能原因包括: 局部 NSAIDs 可能导致上皮细胞细胞骨架结构的改变, 从而抑制了前列腺素的合成导致角膜敏感性降低; 抑制细胞的生长以及抑制保护性蛋白 P20 的表达, 后者可以对抗强烈的凋亡反应。

与上述观点不同的是许多研究表明局部应用 NSAIDs 通常并未妨碍角膜伤口愈合, 并且较激素类药物在控制术后疼

痛及炎症方面更有效。Solomon^[10]对 PRK 术后 313 人应用安贺拉的安全性及有效性进行了研究, 结果显示较安慰剂组安贺拉并未导致严重的伤口延迟愈合。Reviglio 等^[14]比较了 0.5% 安贺拉与双氯芬酸 (Falcon 及 Voltaren) 在大鼠角膜组织中 MMPs 的表达, 局部用药每天 4 次, 连续应用 1 周后, 双氯芬酸组角膜中 MMP-1 及 MMP-8 的表达高于安贺拉组及人工泪液组, 这或许表明安贺拉较双氯芬酸或其他局部 NSAIDs 的毒性小。目前不同类型的局部 NSAIDs 作用于人眼角膜后对于伤口愈合影响的比较尚未见报道。

3.1.3 应用 NSAIDs 的注意事项 术前应用 NSAIDs 可以起到阻断炎症级联反应的作用, 阻止前列腺素的合成及释放。因此, 术前给药可以在术后早期患者疼痛感最强烈时达到更有效的止痛效果。

对于混悬液剂型的奈帕芬胺, 需注意角膜表层屈光手术术毕时应用滴眼液与配戴角膜接触镜的顺序。当奈帕芬胺直接与角膜基质床接触时可以增加滴眼液中有效活性成分与角膜上皮接触的时间, 这或许产生了某种特殊性能, 导致角膜上皮延迟愈合。如配戴角膜接触镜之后再局部应用奈帕芬胺, 可以达到稀释药液的作用, 或许可以降低角膜上皮延迟愈合的发生率。

如患有类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、Wegener 肉芽肿等自身免疫性疾病亦是导致角膜融解的重要原因之一。另外, 复杂的眼部手术后、角膜神经支配不良、角膜上皮缺损、糖尿病、眼表疾病 (如干眼)、短期内再次手术等均可增加局部用药的风险, 因此上述情况下应用 NSAIDs 应慎重。值得注意的是应用 NSAIDs 期间应密切观察角膜情况, 如有角膜融解的迹象应立即停用。

3.2 绷带式角膜接触镜 (bandage contact lens, BCL)

角膜表层屈光手术后应用治疗性 BCL 可以促进角膜伤口愈合, 缓解术后眼部疼痛感及刺激症状。在上皮愈合过程中接触镜的材质起到了重要作用, 硅胶材质分子内较大的空间及材质本身气体的溶解度决定了硅胶的高透氧性。研究表明硅水凝胶材质的透氧性较传统水凝胶材质提高 5~6 倍, 有利于角膜代谢, 可以提供更为健康的眼表环境。角膜表层屈光手术后需连续配戴 BCL 3~5 d, 这期间高透氧性能的 BCL 可以促进角膜上皮再生, 减轻由于缺氧所致的角膜水肿等并发症。目前有三款硅水凝胶材质的 BCL 获得了美国 FDA 批准可以应用于角膜表层手术后, 分别是 Johnson & Johnson 公司的 Acuvue Oasys (Senofilcon A)、Ciba Vision 公司的 Night & Day (Lotrafilcon A) 以及 Bausch & Lomb 公司的 PureVision (Balafilcon A)。Razmjoo 等^[15]研究表明 Senofilcon A 材质的 BCL 在 PRK 术后疼痛及不适指数均低于 Lotrafilcon A 材质的 BCL, 这或许与二者的硬度不同有关, Senofilcon A 的含水量较高为 38%, Lotrafilcon A 含水量为 24%。BCL 的直径亦会影响配戴的舒适度, 如接触镜很松, 每次瞬目时接触镜会移动; 如接触镜很紧, 患者会感到疼痛等不适感。另外 BCL 的稳定性及居中性对于伤口愈合亦有影响。

3.3 冰冻平衡盐溶液冲洗

手术中准分子激光切削后立即应用冰冻平衡盐溶液冲洗角膜基质床可以减轻由于过热且暴露的神经末梢所导致

的疼痛,并且降低 haze 的发生率。另外,手术后患眼冷敷亦能缓解疼痛感、不适感及眼险水肿。

3.4 人工泪液

角膜屈光手术后由于角膜曲率改变,瞬目时睑结膜与角膜的粘附性减弱,影响泪膜的分布,或表面麻醉剂、含防腐剂滴眼液的毒副作用使患者出现干眼症或原有干眼症状加重,表现为眼部异物感或烧灼感,亦是导致术后疼痛的原因之一。因此术前有效地治疗干眼症,术后辅助应用不含防腐剂的人工泪液有助于缓解术后的疼痛及不适感。

3.5 黏弹剂

黏弹性物质 Healon(10 mg/ml 透明质酸钠)术后早期并未通过其润滑或水化机制达到止痛目的,那么,黏弹剂与局麻药联合是否有效呢? Visthesia™ 是利多卡因与透明质酸钠的组合,包括两种剂型:局部滴眼液 3 mg/ml 透明质酸钠联合 20 mg/ml 盐酸利多卡因;另一种为黏弹性物质,15 mg/ml 透明质酸钠联合 10 mg/ml 盐酸利多卡因。Kirwan 等^[16]在 LASEK 术毕时佩戴角膜接触镜前滴用 Visthesia 滴眼液,配戴角膜接触镜后用 Visthesia 黏弹剂,于手术当晚及术后转天早晨记录疼痛分数,结果表明 Visthesia 组与安慰剂组差异无统计学意义。

3.6 局部麻醉药

局麻药是一类应用于神经末梢的药物,与 Na⁺通道内侧受体结合后,引起 Na⁺通道蛋白质构象变化,促使 Na⁺通道的失活状态闸门关闭,阻滞 Na⁺内流,从而使局部痛觉暂时消失。丁卡因亲脂性高,穿透力强,易进入神经,最常用作表面麻醉。Trattler 等^[17]研究表明表层术后应用稀释的丁卡因(0.05%)或无防腐剂的未稀释的全效丁卡因(0.1%)可以达到止痛的效果。局麻药的使用应十分谨慎,最好提前稀释,而非手术间内操作。然而,局麻药亦有其副作用,药物本身及其防腐剂可以干扰角膜表面微绒毛从而破坏了眼表屏障,使得泪膜的稳定性下降;另外角膜表面麻醉时,泪液分泌减少 78%,导致干眼发生。需要注意的是表层屈光手术后过度应用局麻药可导致角膜上皮延迟愈合。

3.7 止痛及镇静药物

通过上述止痛方法患者仍难以忍受术后疼痛时,可联合应用全身药物,如口服镇静剂或中枢类神经镇痛药(如可待因)。另外,Nissman 等^[18]研究表明加巴喷丁(gabapentin)对 PRK 术后疼痛亦有缓解作用。加巴喷丁是 γ-氨基丁酸(aminobutyric acid,GABA)衍生物,是一类抗惊厥药物,对异常性疼痛如神经性疼痛亦有缓解作用。加巴喷丁在结构上与神经递质 GABA 相关,但不与 GABA 受体产生相互作用,它既不能代谢转化为 GABA 或 GABA 激动剂,也不是 GABA 摄取或降解的抑制剂。加巴喷丁的止痛原理尚不清楚,可能与其阻断了兴奋性神经传递物质有关,这一阻断可能与电压闸门控制的钙离子通道结合或与 GABAB 受体结合相关。

此外,手术医生亦需关注患者的心理因素。行屈光手术的患者对手术后的期望值通常较高,这其中亦包括了手术后的无痛体验,体验了疼痛或不适的患者可能会认为医生的手术技巧较差,导致患者满意度下降。另外,患者签署手术知情同意书时,让其做好手术后疼痛的心理准备仍然是最有效

的,通过建立合理的手术期望值亦可以增加表层屈光手术在接受率。

综上所述,角膜表层屈光手术后可以通过局部滴用非甾体类抗炎药、人工泪液、局部麻醉药、配戴绷带式角膜接触镜及口服止痛及镇静药物来缓解手术后的疼痛及不适感,临床工作中,医生可依据患者实际情况联合用药以达到最佳的止痛效果。角膜表层屈光手术后疼痛的相关因子仍有待于进一步研究,以寻求最佳的药物止痛靶点。

参考文献:

- [1] Handwerker HO. Advancing our understanding of the mechanisms and mediators underlying[J]. Clin Drug Invest,2007,27:1-6.
- [2] 钱志刚,柯敏,黄刚,等. PRK 与 LASEK 治疗近视比较的 Meta 分析[J]. 中华眼视光与视觉科学杂志,2012,14:530-535.
- [3] Zhang Y, Chen YG, Xia YJ, et al. Comparison of tear cytokines and clinical outcomes between off-flap and on-flap epi-LASIK With mitomycin C[J]. J Refract Surg,2012,28:632-638.
- [4] Magone MT, Engle AT, Easter TH, et al. Flap-off epi-LASIK versus automated epithelial brush in PRK: a prospective comparison study of pain and reepithelialization times[J]. J Refract Surg,2012,28:682-688.
- [5] Torres LF, Sancho C, Tan B, et al. Early postoperative pain following Epi-LASIK and photorefractive keratectomy: A prospective, comparative, bilateral study[J]. J Refract Surg, 2007,23:126-132.
- [6] Fadlallah A, Fahed D, Khalil K. Transepithelial photorefractive keratectomy: Clinical results[J]. J Cataract Refract Surg,2011, 37:1852-1857.
- [7] Aslanides IM, Padroni S, Mosquera SA. Comparison of single-step reverse transepithelial all-surface laser ablation (ASLA) to alcohol-assisted photorefractive keratectomy[J]. Clin Ophthalmol,2012,26:973-979.
- [8] Doherty M, Kirwan C, Keeffe M. Postoperative pain following Epi-LASIK, LASEK, and PRK for myopia[J]. J Refract Surg, 2007,23:133-138.
- [9] Sher NA, Frantz JM, Talley A, et al. Topical diclofenac in the treatment of ocular pain after excimer photorefractive keratectomy[J]. Refract Corneal Surg,1993,9:425-436.
- [10] Solomon KD, Donnenfeld ED, Raizman M, et al. Safety and efficacy of ketorolac tromethamine 0.4% ophthalmic solution in post-photorefractive keratectomy patients[J]. J Cataract Refract Surg,2004,30:1653-1660.
- [11] Colin J, Paquette B. Comparison of the analgesic efficacy and safety of nepafenac ophthalmic suspension compared with diclofenac ophthalmic solution for ocular pain and photophobia after excimer laser surgery: a phase II, randomized, double-masked trial[J]. Clinical Therapeutics,2006,28:527-536.
- [12] 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[J]. Clin Ophthalmol,2011,5:1451-1457.
- [13] Congdon NG, Schein OD, Kulajta PV, et al. Corneal complications associated with topical ophthalmic use of nonsteroidal antiinflammatory drugs[J]. J Cataract Refract Surg, 2001,27:622-631.
- [14] Reviglio VE, Rana TS, Li QJ, et al. Effects of topical non-steroidal antiinflammatory drugs on the expression of matrix metalloproteinases in the cornea[J]. J Cataract Refract Surg, 2003,29:989-997.