

# 准分子激光上皮瓣下角膜磨镶术联合 丝裂霉素 C 术中应用对高度近视 术后屈光度稳定的影响

吕雅平 周浩 褚仁远 周行涛 戴锦晖 瞿小妹 刘红

**【摘要】** 目的 探讨丝裂霉素 C(MMC)在准分子激光上皮瓣下角膜磨镶术(LASEK)中应用对高度近视术后屈光度稳定性的影响。方法 前瞻性对照研究。33例(66眼)实施 LASEK 手术治疗高度近视的患者,术中随机选择患者的一眼中局部应用 0.02%MMC(MMC 组),另一眼行常规 LASEK 术(对照组)。于手术后 3、6、9、12、15 周测量屈光度,非接触眼压计测量眼压,裂隙灯下观察角膜上皮雾状混浊情况,两组间数据进行配对 *t* 检验分析。结果 MMC 组术后 3、6 周分别与 15 周的屈光度相比较,差异有统计学意义( $t=2.254, 2.175, P<0.05$ ),9、12 周与 15 周的屈光度比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );对照组术后 3、6、9 周分别与 15 周的屈光度相比较,差异有统计学意义( $t=3.315, 2.440, 2.356, P<0.05$ );12 周与 15 周之间,屈光度值差异无统计学意义( $P>0.05$ )。MMC 组 0.1%氟米龙眼液的使用时间为 9 周,平均使用频度为 2.6 次/d,明显低于对照组(12.9 周,频度为 2.9 次/d)。结论 低浓度的 MMC 在高度近视 LASEK 术中的应用,能使得屈光状态在更短的时间内稳定,明显缩短了术后皮质类固醇滴眼液的使用时间。

**【关键词】** 丝裂霉素 C; 角膜切削术,上皮,激光; 近视,退行性; 角膜上皮雾状混浊; 皮质类固醇

## The effect of intraoperative mitomycin C on refractive stability after laser-assisted subepithelial keratomileusis in treating high myopia

LÜ Ya-ping, ZHOU Hao, CHU Ren-yuan, ZHOU Xing-tao, DAI Jin-hui, QU Xiao-mei, LIU Hong. Eye and ENT Hospital of Fudan University, Shanghai 200031, China

Corresponding author: ZHOU Hao, Email: zheent@139.com

**【Abstract】 Objective** To evaluate the effect of intraoperative mitomycin C on the stability of refraction after laser-assisted subepithelial keratomileusis (LASEK) in treating high myopia. **Methods** In this prospective control study, 66 eyes of 33 patients were divided into two groups. One eye of each patient was treated with 0.02% mitomycin C (MMC) during LASEK for myopia (MMC group) while the other eye was not treated (control group). Corneal refraction, intraocular pressure using noncontact tonometry and haze were measured at 3, 6, 9, 12 and 15 weeks after LASEK, and the two groups were compared using paired *t* test. **Results** The difference in refraction between the 3rd week and the 6th week in the MMC group was statistically significant ( $t=2.254, 2.175, P<0.05$ ), while the differences between the other adjacent time points were not statistically significant. Refraction in the MMC treatment group became stable at 9 weeks after surgery. In the control group, the refractive differences between the 3rd and 6th weeks and the 6th and 9th weeks were statistically significant ( $t=3.315, 2.440, 2.356, P<0.05$ ), while the differences between the other times were not significant. Refraction in the control group became stable 12 weeks after surgery. The average course and frequency of using 0.1% fluorometholone eye drops after surgery in the MMC group were 9 weeks and 2.6 times per day while course and frequency were 12.9 weeks and 2.9 times per day for the control group. **Conclusion** Intraoperative MMC can shorten the refractive fluctuation time after LASEK for treating high myopia. The effect may reduce the frequency and dosage of corticosteroid eye drops after surgery and avoid the occurrence of steroid-induced ocular hypertension and glaucoma.

**【Key words】** Mitomycin C; Keratectomy, subepithelial, laser-assisted; Myopia, degenerative; Haze; Corticosteroid

DOI:10.3760/ema.j.issn.1674-845X.2012.04.010

作者单位:200031 上海,复旦大学附属耳鼻喉科医院

通信作者:周浩,Email:zheent@139.com

准分子激光上皮瓣下角膜磨镶术(laser-assisted subepithelial keratomileusis, LASEK)是改良的角膜表层切削手术,它有效地避免了准分子激光角膜原位磨镶术手术角膜瓣相关的并发症。但是常规LASEK术后视力、屈光度的稳定时间较准分子激光角膜原位磨镶术手术明显延长,尤其对于高度近视的矫正,这种缺点就显得尤为突出,术后为了减少术后屈光度的波动、回退以及Haze的发生,需要较高频率和较长时间地应用皮质类固醇眼用药物,大大增加了激素性青光眼的发生率,常常使得屈光手术医生在避免屈光回退与激素性青光眼之间进行两难选择。

近年来,随着准分子激光表层切削术式的改良和再度兴起,丝裂霉素C(mitomycin C, MMC)在表层切削术中的应用报道也逐渐增多,它的局部应用能使准分子激光角膜切削术(PRK)及LASEK术后Haze的发生率明显减少。MMC在高度近视LASEK手术中应用,能否使屈光度在更短的时间内趋于稳定,以减少术后皮质类固醇药物的使用时间和频率?

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

采用前瞻性对照研究:选取于我院实施LASEK手术的33例(66眼)患者(球镜:-6.00~-10.00 DS,散光<2.00 DC,双眼等效球镜度数相差<2.00 DS)。术中专人随机选择患者一眼于LASEK术中局部应用0.02%MMC(MMC组),另一眼常规行LASEK手术,术中不应用MMC(对照组)。

术后3、6、9、12、15周复查,裂隙灯观察角膜上皮雾状混浊(Haze)情况;角膜内皮细胞计观察角膜内皮细胞情况;角膜地形图观察角膜厚度及后表面膨隆情况;非接触眼压计测量眼压3次,记录平均值;查裸眼视力,并用综合验光仪验光,记录屈光度。

### 1.2 手术方法

术前常规冲洗、消毒、表面麻醉。确定好瞳孔中心位置,选用8.5 mm大小的上皮环钻置于角膜表面,将配制的20%酒精注入浸泡10~15 s,充分冲洗,角膜上皮瓣基底在12点方向。随后应用Mel 80准分子激光系统(德国Carl Zeiss公司)进行常规组织节约模式(tissue saving ablation, TSA)切削。准分子激光切削直径为5.7~6.5 mm。切削结束后MMC组眼用浸有0.02%MMC明胶海绵棒刷角膜基质床面10~20 s后,BSS液持续冲洗20 s,复瓣对位,配戴角膜绷带镜片。对照组眼常规冲洗复瓣。

### 1.3 术后处理

术后常规应用0.1%氟米龙滴眼液4次/d,持续

5~7 d,待角膜上皮愈合后取下角膜接触镜。每2~3周减少1次/d滴眼频率;若裂隙灯检查发现0.5级或以上Haze,则视情况增加眼液的滴眼频率和延长滴眼时间,并进行记录。若任一眼NCT眼压高于15 mmHg则双眼停用氟米龙眼液1周,眼压恢复15 mmHg以下后恢复原计划滴眼;若12周内出现第二次眼压高于15 mmHg,则双眼停止使用氟米龙眼液。

### 1.4 Haze 分级

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的点状混浊;1级:在裂隙灯下容易发现混浊,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:角膜白斑,不能窥见虹膜。

### 1.5 统计学方法

所有统计数据使用SPSS 13.0软件包计算,数据以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,两组间均数比较及组内随访点间比较均采用配对 $t$ 检验分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组术前一般情况比较

两组间术前球镜度数比较差异无统计学意义( $t=0.556, P=0.580$ );两组间术前散光度数差异无统计学意义( $t=0.516, P=0.667$ );两组间术前眼压差异无统计学意义( $t=0.680, P=0.498$ )。见表1。

表1 两组术前眼部一般情况(眼数=33,  $\bar{x}\pm s$ )

分组	眼别(右/左)	术前球镜(D)	术前散光(D)	眼压(mmHg)
MMC组	33(16/17)	-7.50±1.11	-0.88±0.58	13.5±2.29
对照组	33(17/16)	-7.35±1.10	-0.95±0.61	13.1±2.23

### 2.2 两组术前中央角膜厚度 (central corneal thickness, CCT)和切削参数的比较

MMC组角膜厚度482~605  $\mu\text{m}$ ,对照组为488~598  $\mu\text{m}$ 。两组间CCT比较差异无统计学意义( $t=1.331, P=0.188$ );两组间切削深度比较差异无统计学意义( $t=0.160, P=0.874$ );两组间光学区直径比较差异无统计学意义( $t=0.158, P=0.875$ );两组间切削时间比较差异无统计学意义( $t=0.075, P=0.940$ )。见表2。

表2 两组术前角膜中央厚度(CCT)和术中切削参数比较(眼数=33,  $\bar{x}\pm s$ )

分组	CCT( $\mu\text{m}$ )	切削深度( $\mu\text{m}$ )	光学区直径(mm)	切削时间(s)
MMC组	530±27	128±15	6.42±0.21	32.8±5.43
对照组	538±20	129±11	6.41±0.17	32.9±4.22

2.3 术后各随访点屈光度与目标屈光度的差异值(为实际屈光度的等效球镜度数减去目标屈光度绝对值)比较

每一个随访点屈光度与术后 15 周随访点屈光度值进行比较,MMC 组:9、12 周与 15 周比较差异无统计学意义 ( $t=0.337, 0.138, P>0.05$ );3、6 周与术后 15 周之间比较,屈光度值差异有统计学意义( $t=2.254, 2.175, P<0.05$ ),MMC 组屈光度值在术后 9 周趋于稳定。对照组:12 周与 15 周比较,差异无统计学意义( $t=0.525, P>0.05$ ),其余各相邻观察点与 15 周之间比较,屈光度值差异有统计学意义( $t=3.315, 2.440, 2.356, P<0.05$ );对照组屈光度在术后 12 周趋于稳定。见表 3。

表 3 两组术后各时间点屈光度与目标屈光度的差异值(D, 眼数=33,  $\bar{x}\pm s$ )

组别	3 周	6 周	9 周	12 周	15 周
MMC 组	0.48±0.33 <sup>a</sup>	0.46±0.35 <sup>a</sup>	0.31±0.23	0.23±0.26	0.25±0.26
对照组	0.56±0.30 <sup>a</sup>	0.47±0.35 <sup>a</sup>	0.45±0.30 <sup>a</sup>	0.32±0.29	0.28±0.25

注:与术后 15 周相比,<sup>a</sup>  $P<0.05$

2.4 各随访点的裸眼视力比较

每一个随访点裸眼视力与术后 15 周随访点屈光度值进行比较,MMC 组:9、12 与 15 周比较差异无统计学意义 ( $t=1.423, 0.886, P>0.05$ );3、6 周与术后 15 周之间比较,裸眼视力差异有统计学意义( $t=2.332, 2.152, P<0.05$ ),MMC 组裸眼视力在术后 9 周趋于稳定。对照组:12 周与 15 周比较差异无统计学意义( $t=1.227, P>0.05$ );其余各相邻观察点与 15 周比较,裸眼视力差异有统计学意义( $t=3.265, 2.784, 2.358, P<0.05$ ); 对照组裸眼视力在术后 12 周趋于稳定。见表 4。

表 4 两组术后各时间点裸眼视力(D, 眼数=33,  $\bar{x}\pm s$ )

组别	3 周	6 周	9 周	12 周	15 周
MMC 组	0.72±0.39 <sup>a</sup>	0.81±0.42 <sup>a</sup>	0.90±0.30	0.95±0.29	0.93±0.30
对照组	0.65±0.45 <sup>a</sup>	0.73±0.38 <sup>a</sup>	0.82±0.40 <sup>a</sup>	0.86±0.33	0.87±0.30

注:与术后 15 周相比,<sup>a</sup>  $P<0.05$

2.5 两组术后 Haze、高眼压及皮质类固醇药物使用情况

裂隙灯观察:摘除角膜接触镜后的各观察时间点未发现角膜上皮水肿、角膜上皮愈合不良,未见有角膜基质溶解、角膜膨隆等改变。角膜内皮细胞计检查未见角膜内皮明显减少;Pentacam 检查也未发现角膜持续性变薄及角膜扩张等改变。MMC 组出现 0.5 级和 1 级 Haze 的例数明显低于对照

组。MMC 组 0.1% 氟米龙眼液的使用时间和频度低于对照组。见表 5。

表 5 两组术后 Haze、高眼压及皮质类固醇药物使用情况

分组	Haze		高眼压(眼)	皮质类固醇	
	0.5 级	1 级		时长(周)	平均频度(次/d)
MMC 组	2	0	0	9.0	2.6
对照组	7	3	6	12.9	2.9

### 3 讨论

LASEK 既有准分子激光角膜切削术(PRK)手术的优点:无角膜基质瓣并发症、角膜强度影响小、圆锥角膜发生率低的特点,同时也具有某些准分子激光原位角膜磨镶术(LASIK)手术的特性:术后疼痛较轻、视力恢复较快、Haze 发生率低等,在临床上应用广泛<sup>[1]</sup>。对于高度近视,在准分子激光屈光矫正术式选择方面存在着争论和分歧,一般认为:在角膜厚度允许的情况下,通常会选择 LASIK 手术,对于薄角膜、特殊职业(有可能发生眼部外伤的:如军人、对抗性体育运动员)等,则偏向于选择 LASEK 手术。但是,LASIK 手术除了有角膜瓣相关并发症的发生可能外,其对于角膜生物力学的破坏,术后角膜膨隆、圆锥角膜的发生始终是屈光手术医生心中的忧虑<sup>[2]</sup>;前期研究表明,高度近视 LASIK 手术后,角膜后表面的前移量大于表层切削手术,圆锥角膜的发生率远大于 LASEK<sup>[3]</sup>。LASEK 手术在治疗高度近视的病例中是安全和有效的,其优于 LASIK 手术的地方在于,首先,其消除了近、远期基质瓣的并发症,另外,其预留的基质床更厚,所以对患者的选择范围更广<sup>[4]</sup>。LASEK 手术虽然大大减少了 LASIK 手术对角膜生物力学的影响,但是其术后屈光度的波动、Haze 的发生率随着矫正度数的增加而明显增加,术中角膜切削深度与术前角膜厚度之比大于 0.18,为 LASEK 术后出现 1 级以上 Haze 的高风险因素<sup>[5]</sup>。临床实践表明皮质类固醇对 Haze 形成有显著的抑制作用,但高度近视患者术后需要高频度、长时间地使用皮质类固醇滴眼液,激素性高眼压和青光眼的风险大大增加,这几乎使得许多屈光手术医生放弃在高度近视患者中使用 LASEK 手术<sup>[6]</sup>。

研究证明,Haze 的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<sup>[7]</sup>,因此,避免或减轻 Haze 形成应抑制角膜细胞的生长,减少新的细胞外基质的合成。MMC 是由头状链霉菌发酵物滤液中分离出来的一种抗生素和抗肿瘤药物,它在组织中激活一种烷化物,选择性地抑制细胞

DNA、RNA 和蛋白质合成,从而阻止细胞分化和复制,局部使用有强大的抑制成纤维细胞增生的作用,减少术后瘢痕形成,在翼状胬肉切除术、青光眼小梁切除术和角结膜新生物切除术中有较多应用<sup>[8-9]</sup>。近年来,在表层切削的准分子激光矫正手术中MMC的应用也有较多的应用报道,它能明显地减少 Haze 的发生和其伴随屈光回退的发生<sup>[10-11]</sup>。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<sup>[12]</sup>。在高度近视的 LASEK 手术中,我们应用了低浓度(0.02%)的 MMC,海绵棉签涂抹角膜表面 10~20 s,能有效抑制 Haze 的发生,在观察期间未发生角膜上皮愈合不良、角膜毒性反应、角膜变性、角膜持续性变薄和角膜膨隆等并发症。

MMC 组中,屈光度和裸眼视力在术后 9 周稳定,时间明显短于对照组的 12 周。Benito-Llopis 等<sup>[13]</sup>对 141 例 MMC 联合 LASEK 手术的患者 3 至 6 个月的屈光状态进行对比研究,结果显示有近视残留的患者术后 3 个月近视 LASEK 患者的裸眼视力和屈光状态已稳定,与术后 6 个月无区别,并认为如有需要近视 LASEK 术后 3 个月可进行补矫(增强)手术,而不使用 MMC 的常规 LASEK 手术由于屈光状态所需的稳定时间较长,一般认为补矫手术距离第一次手术时间至少在 6 个月以上。我们在高度近视中的矫正的结果和 Benito-Llopis 的部分研究结果一致,LASEK 联合 MMC 手术,不仅能避免 Haze 的发生,而且能使屈光状态稳定时间较术中不使用 MMC 的常规 LASEK 组大大缩短。

有研究认为:人群中大约有 25%的人滴用皮质类固醇药物 4 次/d 持续 4 周以上可引起眼压的增高,大约有 5%的人眼压升高量可达到 10~15 mmHg。长期应用皮质类固醇滴眼液的患者约有 30%可引起激素性青光眼<sup>[14]</sup>。

在我们的研究中,MMC 组 0.1%氟米龙眼液的使用时间为 9 周,平均使用频度为 2.6 次/d,明显低于对照组(12.9 周,频度为 2.9 次/d)。由于 MMC 组术后皮质类固醇眼液的使用时间多在 9 周之内,频度小,其术后激素性眼压增高的发生率明显低于术中不使用 MMC 的对照组。MMC 在高度近视 LASEK 术中的使用,缩短了屈光状态的稳定时间,减少了角膜 Haze 的产生,使得术后皮质类固醇眼液的使用时间和频度明显减少,有效地避免了术后激素性高眼

压和青光眼的发生。低浓度 MMC 在高度近视 LASEK 术中的应用能使得屈光状态在术后更短的时间内稳定,减少了 Haze 和屈光回退的发生,明显缩短了术后皮质类固醇滴眼液的使用时间,避免了术后激素性高眼压和青光眼的发生。

#### 参考文献:

- [1] Massimo C. LASEK may offer the advantages of both LASIK and PRK. *Ocu Surg N Int*,1999,12:112.
- [2] Ambrosio R, Wilson SE. Complications of laser in situ keratomileusis: etiology, prevention, and treatment. *J Refract Surg*,2001,17:350-379.
- [3] 周浩,周行涛,褚仁远,等. 角膜瓣厚度对高度近视准分子激光手术角膜后表面前移的影响. *中华眼科杂志*,2008,44:591-595.
- [4] Shahinian L Jr. Laser-assisted subepithelial keratectomy for low to high myopia and astigmatism. *J Cataract Refract Surg*, 2002,28:1334-42.
- [5] Lin N, Yee SB, Mitra S, et al. Predication of corneal haze using an ablation depth/corneal thickness ratio after laser epithelial keratomileusis. *J Refract Surg*,2004,20:797-802.
- [6] Vetrugno M, Maino A, Quaranta GM, et al. The effect of early steroid treatment after PRK on clinical and refractive outcomes. *Acta Ophthalmol Scand*,2001,79:23-27.
- [7] Lohmann C, Gartry DS, Kerr Muir MG, et al. "haze" in photorefractive keratectomy: its origins and consequences. *Laser Light Ophthalmol*,1991,4:15-34.
- [8] Joos KM, Bueche MJ, Palmberg PF, et al. One-year follow-up results of combined mitomycin C trabeculectomy and extra capsular cataract extraction. *Ophthalmology*,1995,102:76-83.
- [9] Panda A, Bajaj MS, Balasubramanya R, et al. Topical mitomycin C for conjunctival-corneal squamous cell carcinoma. *Am J Ophthalmol*,2003,135:123-124.
- [10] Carones F, Vigo L, Scandola E, et al. Evaluation of the prophylactic use of mitomycin-C to inhibit haze formation after photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg*,2002,28:2088-2095.
- [11] Mirza MA, Qazi MA, Pepose JS. Treatment of dense subepithelial corneal haze after laser-assisted subepithelial keratectomy. *J Cataract Refract Surg*,2004,30:709-714.
- [12] Ando H, Ido T, Kawai Y, et al. Inhibition of cornea epithelial wound healing. A comparative study of mitomycin C and 5-fluorouracil. *Ophthalmology*,1992,99:1809-14.
- [13] de Benito-Llopis L, Teus MA, Hernández-Verdejo JL. Comparison between three- and six-month postoperative refractive and visual results after laser epithelial keratomileusis with mitomycin C. *Am J Ophthalmol*,2009,147:71-76.
- [14] Douglas J Rhee, Steven Gedde. Glaucoma, Drug-Induced. <http://emedicine.medscape.com/article/1205298-overviewArticle>, Article Last Updated: May 18,2009.

(收稿日期:2011-05-25)

(本文编辑:吴彬)