

Flap-free LASEK 联合 MMC 与 LASEK 治疗中低度近视临床观察

乔诗凝¹, 张斌², 梁桂玲³, 屈淑娥⁴, 张勇军⁵

作者单位: (518000) 中国广东省深圳市, 北京大学深圳医院¹特
门诊诊眼科; ²眼科; ³统计室; ⁴特门诊诊护理科; ⁵特门诊诊心
理科

作者简介: 乔诗凝, 本科, 主治医师, 研究方向: 眼视光学。

通讯作者: 张斌, 本科, 副主任医师, 研究方向: 眼底病. veny02
@163.com

收稿日期: 2013-02-02 修回日期: 2013-05-24

Clinical observation of flap-free LASEK combined mitomycin C and LASEK on the treatment of moderate and low myopia

Shi-Ning Qiao¹, Bin Zhang², Gui-Ling Liang³, Shu-E Qu⁴, Jun-Yong Zhang⁵

¹Department of Ophthalmology, Special Out-patient Clinic;
²Department of Ophthalmology; ³Analysis Department; ⁴Nurse of
Special Out-patient Clinic; ⁵Psychology Department of Ophthalmology,
of Beijing University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518000,
Guangdong Province, China

Correspondence to: Bin Zhang. Department of Ophthalmology,
Beijing University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518000,
Guangdong Province, China. veny02@163.com

Received: 2013-02-02 Accepted: 2013-05-24

Abstract

• **AIM:** To compare the clinical effectivity of flap-free LASEK combined mitomycin C (MMC) and LASEK for moderate and low myopia, to assess the safety and effectiveness of flap-free LASEK combined MMC surgery.

• **METHODS:** Forty-four patients eighty-six eyes (-2.00~-7.00D) were divided randomly into two groups, group A and group B. Group A underwent flap-free LASEK combined MMC, group B underwent common LASEK. The uncorrected visual acuity (UCVA) scores were detected in 1 week, 1 month, 3 months after surgery, the haze scores were detected in 1 week, 10 days, 1 month, 3, 6 months after surgery. All subjective pain scores were evaluated in 1 day, 4 days, 7 days after the surgery. The days of corneal epithelium healing were recorded.

• **RESULTS:** The difference of the UCVA had no statistical significance in 1 week, 1 month, 3 months after surgery between the two groups. The difference of haze scores had no statistical significance in 1 week, 10 days,

3 months, 6 months after surgery between the two groups, but in 1 month, haze scores were significant difference in group A and B ($\chi^2 = 5.185, P < 0.05$), 0.5 degree haze in 1 month was statistical significant difference ($\chi^2 = 10.135, P < 0.05$), while in 3 months there was no statistical significant difference in two groups. 1 degree haze in 1 month, 3 months were no statistical significant difference in two groups. 2 degree haze in 3 months was only one in group B, while no one in group A. The scores of pain in 1 day ($\chi^2 = 38.78, P < 0.05$), 4 days ($\chi^2 = 34.624, P < 0.05$) after surgery were statistical significant difference in group A and B, but the score of pain was no statistical significance in 7 days. The day of corneal epithelium healing had no statistical significant difference in two groups in 4 days, 7 days after surgery.

• **CONCLUSION:** haze 0.5 degree was less and lighter in 1 month in flap-free LASEK surgery combined MMC than that in LASEK. Pain scores were lower in 1 day, 4 days in Flap-free LASEK surgery combined MMC than that in LASEK. There was no obviously difference in the days of corneal epithelium healing and UCVA between the two groups.

• **KEYWORDS:** moderate and low myopia; flap-free LASEK; mitomycin C; LASEK

Citation: Qiao SN, Zhang B, Liang GL, et al. Clinical observation of flap-free LASEK combined mitomycin C and LASEK on the treatment of moderate and low myopia. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2013;13(6):1123-1126

摘要

目的: 观察比较 Flap-free (去瓣) LASEK 加丝裂霉素 C (MMC) 与 LASEK 手术治疗中、低度近视临床效果, 评估 FLAP-free LASEK 联合丝裂霉素 C 的安全性和有效性。

方法: 将患者 44 例 86 眼 (-2.00 ~ -7.00) D, 随机分为两组, A 组行 Flap-free LASEK 联合丝裂霉素 C, B 组行普通 LASEK 手术。观察两组术后 1wk; 1, 3mo 裸眼视力, 术后 1wk; 10d; 1, 3, 6mo 角膜 haze 情况, 术后眼球疼痛程度评分, 角膜上皮愈合时间。

结果: 两组术后 1wk; 1, 3mo 时裸眼视力比较无统计学意义。术后 1wk; 10d; 3, 6mo 角膜 haze 无统计学意义。但是角膜 haze 在 1mo 时 ($\chi^2 = 5.185, P < 0.05$), 差异有统计学意义, 其中 0.5 级 haze 在 1mo 时两组比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 10.135, P < 0.05$), 3mo 时两组比较差异无统计学意义。1 级 haze 在 1, 3mo 两组比较差异均无统计学

意义。2级 haze 只在B组术后3mo时出现1例,A组无2级 haze 出现。眼球疼痛程度评分术后1d($\chi^2=38.78, P<0.05$),4d($\chi^2=34.624, P<0.05$)两组比较差异有统计学意义,术后7d两组比较差异无统计学意义。角膜上皮愈合时间术后4,7d内愈合两组比较均无统计学意义。

结论:Flap-free LASEK 联合丝裂霉素 C 与普通 LASEK 治疗中、低度近视相比较,术后1mo时0.5级 haze 发生更少,程度更轻。术后第1,4d时眼球疼痛程度更小,视力恢复和角膜上皮愈合时间无明显差异。

关键词:中、低度近视;Flap-free LASEK;丝裂霉素 C;LASEK
DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2013.06.16

引用:乔诗凝,张斌,梁桂玲,等. Flap-free LASEK 联合 MMC 与 LASEK 治疗中低度近视临床观察. 国际眼科杂志 2013;13(6):1123-1126

0 引言

准分子激光上皮瓣下角膜磨镶术(laser epithelial keratomileusis, LASEK)是近年来开展较多的屈光手术术式,该手术避免了LASIK手术角膜瓣引起的相关并发症,视觉质量好。但是术后眼球疼痛明显,时间较长,患者不易接受,并且角膜经常有 haze(角膜上皮雾状混浊)产生。过去的观点认为 LASEK 术中制作出高活性的上皮瓣并保留上皮瓣可以降低术后眼球疼痛程度及减少 haze 发生。但是制作高活性的上皮瓣受到手术医生技术水平及角膜本身状态的影响。如果勉强留下无活性的上皮瓣,反而会增加术后疼痛几率及术后 haze 的发生率。近年报道 Flap-free(去瓣)LASEK 比留瓣 LASEK 眼疼程度更轻,上皮愈合时间更短^[1]。另外有文献报道 LASEK 手术矫正中度近视术中联合丝裂霉素 C 可以有效减轻 haze 的形成^[2]。本研究选择中、低度近视患者行 Flap-free LASIK 术中联合丝裂霉素 C 和普通 LASEK 手术进行临床观察。分析比较视力恢复情况,术后眼球疼痛程度, haze 形成情况以及角膜上皮愈合时间情况。评价 Flap-free LASEK 联合丝裂霉素 C 的有效性及其安全性,以利于达到最好的术后效果。

1 对象和方法

1.1 对象 本研究选用我院准分子激光治疗中心 2011-10/2012-05 行 LASEK 手术治疗的中、低度近视患者 44 例 86 眼。其中男 12 例,女 32 例。年龄 18~34 岁。术前屈光度(等效球镜)为-2.00~-7.00D。术前眼部检查包括裸眼视力、矫正视力、电脑验光、综合验光、眼压、角膜地形图、角膜厚度、眼前节裂隙灯检查、三面镜眼底检查等。所有病例术前严格筛选,屈光度 2a 内基本稳定,排除圆锥角膜等眼部疾病,无全身结缔组织疾病,无瘢痕体质或其它手术禁忌证。随机分为 Flap-free LASEK 联合丝裂霉素 C 组(A组)和普通 LASEK 组(B组)。A组 23 例 45 眼,男 8 例,女 15 例,行 Flap-free LASEK 联合丝裂霉素 C;B组 21 例 41 眼,男 4 例,女 17 例,行普通 LASEK 手术。

1.2 方法 术前检查:所有患者均行裂隙灯显微镜检查,

Topcon(SL-1E),KP.8100 电脑验光仪验光。Topcon 全自动综合验光系统复验,精准验光。OrbscanII 美国博士伦眼前节分析诊断系统检测角膜地形图。Topcon(CT-80A)非接触眼压计检测眼压。TOMEY(SP-3000)超声角膜测厚仪检测角膜厚度。眼底检查。手术治疗:所有患者均在表面麻醉下按术前最佳矫正视力的屈光度使用美国威视 S4 准分子激光机,由同一手术医师完成。术前冲洗结膜囊,5g/L 盐酸丙美卡因(爱尔凯因,美国爱尔康公司)表面麻醉 2 次,常规消毒铺巾,开睑后再次表面麻醉。以瞳孔为中心将直径 7.5mm 角膜上皮环钻原位轻轻转动切开角膜上皮。钝口置于上方,对位放置 8.0mm 乙醇罩后滴注新配制的 200mL/L 乙醇浸泡角膜 20~30s,用无菌棉签吸净乙醇,BSS 液充分冲洗眼表将残余乙醇冲净。用角膜上皮铲制作带蒂(12:00 位,4~5mm)的角膜上皮瓣,A组完全去除角膜上皮瓣,暴露角膜基质床,准分子激光按手术设计量对角膜进行切削后,将泡有浓度为 0.2g/L 丝裂霉素 C(mitomycin, MMC)棉片置于切削区 25~30s,BSS 液再次充分冲洗眼表,点妥布霉素地塞米松滴眼液,戴角膜接触镜。B组用角膜上皮铲制作带蒂(12:00 位,4~5mm)的角膜上皮瓣,推于蒂处,准分子激光按手术设计量对角膜进行切削,水复位角膜瓣后,点妥布霉素地塞米松滴眼液,戴角膜接触镜。术后 1g/L 妥布霉素地塞米松复方滴眼液,每 2h 点眼 1 次,普拉洛芬滴眼液每 2h 点眼 1 次。4d 后复查,根据角膜愈合情况去除隐形眼镜。术后 1wk 起改妥布霉素地塞米松眼液为氟米龙眼液,加用玻璃酸钠眼液 4 次/d。以后复查 1 次/mo,氟米龙眼药水逐月递减,通常 3~4mo 后停用,随诊 6mo~1a。分别于术后 1,4,7,10d;1,3,6mo 复查。观察记录包括裸眼视力,眼痛程度,角膜 haze 情况,角膜上皮愈合情况。

统计学分析:采用 SPSS 13.15 统计软件进行数据处理。术前屈光度数,术前,术后视力对比分析采用独立 *t* 检验,术后眼球疼痛程度,角膜 haze 情况,角膜上皮愈合时间采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

角膜刺激症状评分标准:无(0分):无任何不适;轻度(1分):异物感或不伴轻度疼痛;中度(2分):中度疼痛但不影响生活;重度(3分):影响生活但尚不需用药的疼痛;极重度(4分):需用药物控制的疼痛。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。

2.1 两组手术前后视力对比分析 两组 86 眼术后均达到术前最佳矫正视力。两组术前最佳矫正视力对比,差异无统计学意义($t=0.054, P>0.05$)。术后 1wk 两组术后视力对比,差异无统计学意义($t=1.753, P>0.05$);术后 1mo 两组术后视力对比,差异有统计学意义($t=2.245, P<0.05$);术后 3mo 两组术后视力对比,差异无统计学意义($t=0.155, P>0.05$,表 1)。

表1 手术前后视力对比分析

组别	n(眼)	$\bar{x} \pm s$			
		术前视力	术后 1wk	术后 1mo	术后 3mo
A 组	45	0.99±0.073	0.86±0.19	0.97±0.23	1.10±0.18
B 组	41	0.99±0.077	0.93±0.18	1.07±0.14	1.11±0.11
<i>t</i>		0.054	1.753	2.245	0.155
<i>P</i>		0.957	0.083	0.027	0.878

表2 术后角膜刺激症状

组别	n	眼														
		1d					4d					7d				
		4分	3分	2分	1分	0分	4分	3分	2分	1分	0分	4分	3分	2分	1分	0分
A 组	45	3	30	12	0	0	0	0	5	38	2	0	0	0	1	44
B 组	41	28	13	0	0	0	0	0	30	11	0	0	0	0	4	37
χ^2		38.780					34.624					2.224				
<i>P</i>		0.000					0.000					0.136				

表3 术后不同时期角膜 haze 情况

组别	n	眼																			
		1wk				10d				1mo				3mo				6mo			
		0级	0.5级	1级	2级	0级	0.5级	1级	2级	0级	0.5级	1级	2级	0级	0.5级	1级	2级	0级	0.5级	1级	2级
A 组	45	37	7	1	0	36	9	0	0	24	20	1	0	33	11	1	0	42	2	1	0
B 组	41	30	11	0	0	24	16	1	0	6	32	3	0	20	17	3	1	37	2	2	0
χ^2		0.439				5.185				14.414				6.302				0.465			
<i>P</i>		0.295				0.075				0.001				0.098				0.793			

2.2 术后角膜刺激症状 所有患者均出现结膜充血,疼痛,异物感,流泪等刺激症状。但反应程度不同,见表2。A组术后角膜刺激症状比B组明显好转,术后第1d差异有统计学意义($\chi^2=38.780, P<0.05$),第4d差异有统计学意义($\chi^2=34.624, P<0.05$),术后第7d差异无统计学意义($\chi^2=2.224 P>0.05$)。

2.3 术后角膜 haze 情况 两组术后1mo角膜 haze 情况相比($\chi^2=14.414, P<0.05$),差异有统计学意义。术后1wk;10d;3,6mo角膜 haze 情况相比差异无统计学意义,见表3。术后1mo两组发生0.5级 haze 的眼数差异有统计学意义($\chi^2=10.135, P<0.05$,表4)。

2.4 术后角膜上皮愈合情况 所有患者术后4~7d裂隙灯检查角膜上皮,了解角膜上皮愈合情况。愈合情况:术后4d时A组40眼,B组39眼($\chi^2=3.405, P=0.065$);术后7d时A组5眼,B组2眼($\chi^2=1.724, P=0.189$)两组上皮愈合情况对比,差异无统计学意义。

3 讨论

准分子激光上皮下角膜磨镶术(LASEK)为Camellin于1999年首创^[3]。适于角膜偏薄,睑裂小,角膜过于扁平陡峭者。该手术避免了LASIK手术角膜瓣引起的相关并发症,安全而且视觉质量好。但其不足主要表现为术后角膜刺激症状重,角膜 haze 的形成,制约了该手术的广泛应用。通常认为LASEK的优点是创建一个完整而有活性的上皮瓣,在术后早期因有上皮瓣的保护,减轻了泪液中各种化学成分,致炎因子等物质与角膜创口的接触,减轻愈合反应,减少 haze 的形成^[4]。普通LASEK手术是保留上皮瓣的,但只有制作高活性的上皮瓣才能起抑制局部炎症反应的作用。坏死的上皮瓣反而会加重局部炎症反应,影响角膜上皮的愈合。近年学者研究表明,离体角膜

表4 术后角膜 haze 分级情况

组别	n	眼			
		0.5级 haze		1级 haze	
		1mo	3mo	1mo	3mo
A 组	45	20	11	1	1
B 组	41	32	17	3	3
χ^2		10.135	2.078	1.256	1.256
<i>P</i>		0.001	0.149	0.262	0.262

上皮瓣细胞增生能力低下,LASEK手术角膜创伤愈合过程并非依靠角膜上皮瓣原位生长,而是以角膜缘干细胞的分裂增生为主导^[5]。正常角膜上皮处于自外周到中央不断更新的动态平衡中^[6]。从另一个角度看,保留将要死亡的上皮细胞,有可能会影响新角膜上皮生长,导致新的上皮细胞生长的延迟,角膜刺激症状反而会加重。LASEK术后的角膜上皮瓣可能只对角膜基质暴露面起到保护作用。国外有学者发现去除上皮瓣后的患者没有出现新的并发症,角膜创伤愈合修复的过程也比保留上皮瓣的患者更迅速^[7]。因而最近几年发展为Flap-free(去瓣)LASEK手术。

首先,Flap-free(去瓣)LASEK手术比普通(留瓣)LASEK手术角膜刺激症状更小。本研究中Flap-free LASEK手术组(A组)在术后第1,4d的角膜刺激症状比普通LASEK组(B组)明显好转($P<0.05$),说明去除角膜上瓣减少了乙醇对角膜上皮的毒性刺激作用;还可以避免由于无活性的上皮瓣加重局部炎症反应;并且可以减少手术步骤,缩短手术时间。新生的角膜上皮从周边由角膜缘干细胞向角膜中央移行生长、修复快、光滑、均匀,可以减轻眼部疼痛、流泪、异物感等角膜刺激症状。患者术后舒适度,满意度提高。

其次,普通 LASEK 术后一个主要并发症是产生 haze (角膜上皮下雾状混浊)。haze 是指屈光性角膜手术后切削区出现的上皮和基质交界面下的混浊。激活的角膜基质成纤维细胞及分泌过多的紊乱排列的以 IV 型胶原为主的胶原是上皮雾状混浊的主要原因^[8]。haze 的形成是一个角膜创伤愈合的过程,准分子激光手术对角膜组织是一种创伤刺激,而创伤修复的最终结果是角膜细胞活化、增生、迁移、向肌成纤维细胞分化,如果这一过程过度就会发生角膜透明性下降,导致 haze 发生^[9]。手术矫治的度数越高,角膜切削越深,术后发生角膜 haze 的可能性越大。故选择中、低度近视患者行 LASEK 手术,可以降低 haze 的发生率。目前临床上普遍应用皮质类固醇激素抑制 haze 的发生,但长期应用会引起激素性白内障、青光眼等并发症。MMC(丝裂霉素 C)是从头状链霉菌产物中提取的一种毒副作用小的抗代谢药物,通过烷化作用与 DNA 分子双螺旋形成较链,破坏 DNA 结构和功能,抑制增殖期 DNA 复制,对增殖各期中的细胞均有杀伤作用。因而可以抑制成纤维细胞的增值,并阻止成纤维细胞产生胶原物质。眼科手术中应用 MMC 防止增生及术后复发已经比较普遍,如青光眼手术,翼状胬肉切除术等^[10]。近年有关研究表明,MMC 可以抑制角膜前基质细胞的生长,使细胞生长减少,从而可有效抑制 haze 的形成^[11]。本研究中加用 0.2g/L MMC 的 A 组比普通 LASEK 组(B 组)在术后 1mo 的 haze 程度轻,数量少,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),其中在术后 1mo A 组较 B 组发生 0.5 级 haze 眼数减少,差异有统计学意义($P<0.05$)。2 级 haze 只在 B 组术后 3mo 时出现 1 例,A 组无 2 级 haze 出现。说明术中使用 MMC 可以有效抑制术后角膜基质细胞的增生,迁移及胶原重塑,减少 haze 的发生,减轻 haze 的程度。

再次,曾有研究发现 LASEK 术后不保留上皮瓣可缩短上皮愈合时间^[12]。本研究中,两组在术后 4,7d 角膜上皮愈合情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。分析可能与 A 组使用了 MMC,抑制角膜上皮增殖,延长角膜上皮愈合时间有关。虽然本研究中 A 组角膜上皮愈合时间并没有缩短,但使用 MMC 也并没有产生使角膜上皮延迟愈合等副作用。研究中发现 A 组中 1wk 时出现 3 个丝状角膜炎,后使用更昔洛韦眼膏治愈。分析可能为 LASEK 手

术后角膜前弹力层消失,上皮细胞赖以附着的基底膜消失,又应用 MMC 影响了角膜上皮愈合,致使角膜上皮与基质层贴敷能力减弱,导致丝状角膜炎的发生^[13]。两组术后视力对比分析:两组 86 眼术后均达到术前最佳矫正视力。术后 1wk,3mo 两组术后视力对比,差异无统计学意义($P>0.05$);术后 1mo 两组术后视力对比,差异有统计学意义($P<0.05$),B 组略好于 A 组,但总体来说术后两组视力恢复情况差别不大。

综上所述,Flap-free LASEK 联合 MMC 与普通 LASEK 手术相比,术后角膜刺激症状轻,haze 形成数量少,程度轻,患者满意度高。Flap-free LASEK 联合 MMC 治疗中、低度近视,安全有效,值得推广应用。

参考文献

- 1 刘香琼. LASEK 术中瓣与留瓣的临床对照观察. 长江大学学报(自然版):医学卷 2009;6(1):27-28
- 2 蒋林志,谭少建,梁皓,等. 准分子激光上皮下角膜磨镶术联合丝裂霉素 C 矫正中度近视的临床研究. 广西医学 2011;33(11):1407-1410
- 3 郑绍斌,林泰南,张晓娟,等. LASEK 屈光手术探讨. 海峡科学 2010;(5):24-27
- 4 Lee JB, Seong GJ, Lee JH, et al. Comparison of laser epithelial keratomileusis and photorefractive keratectomy for low to moderate myopia. *J Cataract Refract Surg* 2001;27(4):565-570
- 5 郭海科,陈艳蕾,张洪洋,等. LASEK 与 Epi-LASIK 角膜上皮瓣细胞培养及增生能力检测. 眼科研究 2008;26(5):330-333
- 6 Netto MV, Ambrosio R, Chalita MR, et al. Corneal wound healing response following different modalities of refractive surgical procedures. *Arq Bras Oftalmol* 2005;68(1):140-149
- 7 Bethke W. The epi-Lasik flap: Take it or leave it. *Rev Ophthalmol* 2005;12(12):80-83
- 8 杨浩江,窦晓燕,司马晶. 丝裂霉素预防准分子激光屈光性角膜切削术后角膜混浊的临床研究. 国际眼科杂志 2008;8(7):1483-1485
- 9 Ahmadi AJ, Jakobiec FA. Corneal wound healing: cytokines and extracellular matrix proteins. *Int Ophthalmol Clin* 2002;42(3):13-22
- 10 Panda A, Bajaj MS, Balasubramanya R, et al. Topical mitomycin C for conjunctival-corneal squamous cell carcinoma. *Am J Ophthalmol* 2003;135(1):122-123
- 11 赵愈敏,袁南荣,袁志兰,等. 丝裂霉素 C 治疗准分子激光屈光性角膜切削术后角膜上皮雾状混浊的实验研究. 徐州医学院学报 2001;21(4):56-58
- 12 王俊红. LASEK 术中瓣与留瓣的临床观察. 实用医学杂志 2011;27(6):1022-1024