

0.2g/L 丝裂霉素 C 对 LASEK 术后效果的影响

史建江,任明玉

基金项目:中国河北省教育厅科研资助项目(No. 2008482)
作者单位:(054000)中国河北省邢台市,邢台医学高等专科学校第二附属医院眼科
作者简介:史建江,硕士,主任医师,研究方向:眼视光、角膜病、眼部美容整形。
通讯作者:任明玉,硕士,研究方向:眼视光、眼眶病、眼部美容整形。 rmingyu2007@yahoo.com.cn
收稿日期:2010-04-20 修回日期:2010-05-31

Postoperative outcomes of using 0.2g/L mytomycin C intraoperatively on LASEK

Jian-Jiang Shi, Ming-Yu Ren

Foundation item: Science Research Foundation of Education Department, Hebei Province, China(No. 2008482)
Department of Ophthalmology, Second Affiliated Hospital of Xingtai Medical College, Xingtai 054000, Hebei Province, China
Correspondence to: Ming-Yu Ren. Department of Ophthalmology, Second Affiliated Hospital of Xingtai Medical College, Xingtai 054000, Hebei Province, China. rmingyu2007@yahoo.com.cn
Received:2010-04-20 Accepted:2010-05-31

Abstract

• **AIM:** To investigate the operation effects of using 0.2g/L mytomycin C (MMC) on laser epithelium keratectomileusis (LASEK).
• **METHODS:** Two hundred and forty-nine patients (489 eyes) were divided into two groups: group MMC 128 patients 251 eyes; group 9g/L NaCl solution(NS) 121 with patients 238 eyes. 0.2g/L MMC solution and 9g/L NS were intraoperatively applied to the cases respectively. The two kinds of instilled solutions were held up in the eyes for 30,60,90 and 110 seconds respectively according to the diopter $\leq -3.00D$, -3.25 - $-6.00D$, -6.25 - $-9.00D$, $\geq -9.25D$. Observe indicate including the formation of corneal haze, the situation of visual acuity, the change of diopter, corneal endothelium density, the healing of cornea and so on.
• **RESULTS:** All the patients were followed up for 1 year. The clinical data of group MMC and group NS were respectively as follows: the occurrence rate of haze was 13.2% and 31.1%; the appearance rate of influenced visual acuity was 2.0% and 5.9%; the changes of diopter after 1 month, 6 months and 1 year, MMC group was $-0.67 \pm 0.11D$, $-0.58 \pm 0.21D$, $-0.54 \pm 0.18D$; NS group was $-0.87 \pm 0.14D$, $-1.30 \pm 0.26D$, $-1.05 \pm 0.20D$; the corneal endothelium density of the two groups preoperation, 1 month,6 months and 1 year after operation respectively was 3005.92 ± 382.54 and 2991.99 ± 323.18 , 2996.69 ± 374.19 and 2970.11 ± 317.79 , 2988.37 ± 367.33 and $3080.21 \pm$

317.20 , 3000.05 ± 299.84 and 2998.97 ± 339.62 . There was statistically significant difference ($P < 0.05$) in those index. But there were two cases 2 eyes of filamentary keratitis after taking off lense in group MMC.
• **CONCLUSION:** Using MMC 0.2g/L solution intraoperatively can effectively inhibit haze formation and therefore improve the results of LASEK greatly.
• **KEYWORDS:** laser epithelium keratectomileusis;mytomycin C;haze

Shi JJ, Ren MY. Postoperative outcomes of using 0.2g/L mytomycin C intraoperatively on LASEK. *Int J Ophthalmol (Guji Yanke Zazhi)* 2010;10(7):1316-1318

摘要

目的:探讨术中使用0.2g/L 丝裂霉素 C (mytomycin C, MMC) 对 LASEK 手术后效果的影响。
方法:LASEK 患者 249 例 489 眼随机分成两组,0.2g/L 丝裂霉素 C 组 128 例 251 眼,9g/L 氯化钠溶液(NaCl solution, NS)组 121 例 238 眼,于 LASEK 手术完毕后滴于切削区,根据屈光度 $\leq -3.00D$, -3.25 ~ $-6.00D$, -6.25 ~ $-9.00D$, $\geq -9.25D$ 分别置留 30,60,90,110s,术后随访两组患者 haze 发生率、视力、屈光度变化、角膜内皮细胞密度、上皮愈合时间以及其他并发症。
结果:随访 1a,haze 的发生率,MMC 组为 13.2%, NS 组为 31.1%;MMC 组 2.0% 影响视力;NS 组 5.9% 影响视力。等值球镜变化:术后 1,6mo 及 1a 的情况,MMC 组分别为: $-0.67 \pm 0.11D$, $-0.58 \pm 0.21D$, $-0.54 \pm 0.18D$;NS 组分别为: $-0.87 \pm 0.14D$, $-1.30 \pm 0.26D$, $-1.05 \pm 0.20D$ 。术前及术后 1,6mo 及 1a 角膜内皮镜检查角膜内皮细胞密度情况,MMC 组分别为: 3005.92 ± 382.54 , 2996.69 ± 374.19 , 2988.37 ± 367.33 , 3000.05 ± 299.84 ; NS 组分别为: 2991.99 ± 323.18 , 2970.11 ± 317.79 , 3080.21 ± 317.20 , 2998.97 ± 339.62 。两组各指标的比较,除角膜内皮细胞密度情况外,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。MMC 组取镜后出现 2 例 2 眼丝状角膜炎。
结论:术中使用 0.2g/L 丝裂霉素 C 可以减少 LASEK 术后并发症,使用较为方便,并且安全有效。
关键词: LASEK;丝裂霉素 C;haze
DOI:10.3969/j.issn.1672-5123.2010.07.025

史建江,任明玉. 0.2g/L 丝裂霉素 C 对 LASEK 术后效果的影响. 国际眼科杂志 2010;10(7):1316-1318

0 引言

准分子激光角膜上皮磨镶术(laser epithelial keratomileusis, LASEK)是一种针对高度数,角膜相对较薄患者的一种新的准分子激光手术。虽然该类手术进一步扩展了手术的适应证,减少了医源性圆锥角膜、医源性干眼症、出血性视网膜脱离、眩光、暗视力下降^[1]等并发症,但

是 LASEK 手术后出现的屈光回退和 haze 的发生等一直是制约 LASEK 手术发展的瓶颈。现将手术改进,在 LASEK 术中应用 0.2g/L MMC 以观察术后效果。

1 对象和方法

1.1 对象 选择 2007-06/2008-06 行 LASEK 手术患者 249 例 489 眼,随机分为两组。MMC 组:128 例 251 眼,男 61 例 119 眼,女 67 例 132 眼;年龄 16~44(平均 22.1)岁,低度近视 37 例 71 眼,中度近视 38 例 76 眼,高度近视 33 例 64 眼,超高度近视 20 例 40 眼。NS 组:121 例 238 眼,男 55 例 109 眼,女 66 例 129 眼;年龄 17~48(平均 24.1)岁;低度近视 32 例 63 眼,中度近视 40 例 78 眼,高度近视 30 例 60 眼,超高度近视 19 例 37 眼。

1.2 方法 所有患者均行裂隙灯显微镜检查,ACCUREF-K9001 电脑验光仪验光,CP-690 综合验光仪复验,并对所有术眼行精确验光,ATLAS-995 型角膜地形图仪检测角膜地形图,ST-2000P 角膜内皮细胞计数,AT-555 非接触眼压计检测眼压,TOMEY ST-3000 超声角膜测厚仪检测角膜厚度,眼底检查。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德国 ZEISS 公司生产的 MEL80 准分子激光机行 LASEK 手术方案治疗,显微镜下用 200g/L 乙醇浸润中央区直径为 8mm 的角膜上皮 15~35s 后,掀开角膜上皮瓣,用准分子激光仪切削角膜,切削完毕后立即用新配制的 0.2g/L MMC 或 9g/L NS 滴于术区,根据屈光度 $\leq -3.00D$, $-3.25 \sim -6.00D$, $-6.25 \sim -9.00D$, $\geq -9.25D$ 分别置留 30,60,90,110s,然后用生理盐水冲洗术区,复位角膜上皮瓣,戴软性角膜接触镜。术后术眼用药为妥布霉素地塞米松滴眼液:术后 60min 内使用 4 次,术后当天再用 4 次,共计 8 次;第 2d 7 次,以后每天递减 1 次,至 4 次/d 持续应用 3d 后停药。手术 7d 后摘除软性角膜接触镜。术后 1wk 后加用 1g/L 氟美龙滴眼液,4 次/d,持续应用 3wk;后改为 3 次/d,持续应用 3wk;2 次/d,持续应用 3wk;1 次/d,持续应用 3wk 后停药。术后 2wk 配合使用贝复舒滴眼液、1g/L 双氯芬酸钠滴眼液,术后 3mo 配合使用 1g/L 玻璃酸钠滴眼液,均为 4 次/d。患者每 2~3wk 复查一次,随诊 1~2a。

统计学分析:术后 haze 的发生率,视力情况的比较采用 χ^2 检验;屈光度变化,角膜内皮细胞情况的比较采用 t 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Haze 的发生率 术后 1a, haze 的发生率见表 1。

2.2 术后视力情况 MMC 组术后 1wk,180 眼视力恢复到最佳矫正视力(71.7%),71 眼视力低于最佳矫正视力 1~2 行(28.3%),术后 3wk 所有眼视力恢复到或部分超过最佳矫正视力,随访 1a 视力稳定。但 5 眼有 III 级 haze,影响视力(2.0%),其余均不影响视力。NS 组术后 1wk 213 眼视力恢复到最佳矫正视力(89.5%),25 眼视力低于最佳矫正视力 1~2 行(10.5%),术后 2wk 所有眼视力恢复到或部分超过最佳矫正视力。术后 1a,21 眼有 III 级 haze,影响视力(8.8%);14 眼 II 级 haze,视力下降 1~2 行(5.9%),其余均不影响视力。两组术后视力情况的比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 屈光度变化 术后不同时间等值球镜变化情况见表 2。

2.4 角膜内皮细胞的影响 术前及术后 1,6 及 12mo 角膜内皮镜检查角膜内皮细胞密度情况见表 3。

表 1 术后 1a haze 的发生情况

| 组别 | 眼数 | haze 出现情况 | | | 发生率 (%) |
|-------|-----|-----------|------|-----|-------------------|
| | | III 级 | II 级 | I 级 | |
| MMC 组 | 251 | 5 | 10 | 18 | 13.2 ^a |
| NS 组 | 238 | 21 | 28 | 25 | 31.1 |

^a $P < 0.05$ vs NS 组。

表 2 术后患者等值球镜变化情况 ($\bar{x} \pm s, D$)

| 组别 | 术后 1mo | 术后 6mo | 术后 1a |
|-------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| MMC 组 | -0.67 \pm 0.11 ^a | -0.58 \pm 0.21 ^a | -0.54 \pm 0.18 ^a |
| NS 组 | -0.87 \pm 0.14 | -1.30 \pm 0.26 | -1.05 \pm 0.20 |

^a $P < 0.05$ vs NS 组。

表 3 角膜内皮细胞密度 ($\bar{x} \pm s$, 个/mm²)

| 组别 | MMC 组 | NS 组 |
|---------|----------------------|----------------------|
| 术前 | 3005.92 \pm 382.54 | 2991.99 \pm 323.18 |
| 术后 1mo | 2996.69 \pm 374.19 | 2970.11 \pm 317.79 |
| 术后 6mo | 2988.37 \pm 367.33 | 3080.21 \pm 317.20 |
| 术后 12mo | 3000.05 \pm 299.84 | 2998.97 \pm 339.62 |

2.5 上皮愈合时间 MMC 组术后第 1d 上皮稍水肿,第 5d 所有病例上皮均愈合;NS 组术后第 1d 上皮稍水肿,第 3d 所有病例上皮均愈合。

2.6 并发症 MMC 组取镜后出现 2 例 2 眼丝状角膜炎;NS 组未发现丝状角膜炎患者。

3 讨论

丝裂霉素 C 是从头状链霉菌培养液中分离提取的一种广谱抗肿瘤抗生素,对多种癌症有抗癌作用,其作用原理可使细胞的 DNA 解聚,同时阻碍 DNA 的复制,从而抑制肿瘤细胞分裂。MMC 抗肿瘤谱较广,作用迅速,但治疗指数不高,毒性较大。MMC 能抑制多种细胞的生长,其治疗作用和毒性作用均与用药途径和浓度及作用时间有密切关系^[1,2]。并且 MMC 已在青光眼滤过性手术中广泛应用^[3]。角膜雾浊(haze)是指在角膜切削后的创口修复过程中有上皮成纤维细胞增生及胶原纤维重塑现象,Jester 等^[4]认为角膜创伤或手术后,基质的细胞外基质结构可能发生改变,细胞的反应与损伤类型和范围有关,可导致肌成纤维细胞生成,这可能是角膜 haze 形成的主要原因。在 LASEK 术后的屈光回退,影响视力效果等原因的发生与 haze 的形成有直接的关系。研究发现在 PRK 中 MMC 可有效抑制 haze 的产生,并获得更好的屈光效果^[5,6]。

MMC 是对多种细胞的生长有抑制作用。可使术区前基质内角膜细胞的生长受到抑制,细胞数减少, haze 减轻。MMC 和角膜基质均有亲水性,MMC 一次用药后效果持久^[7],术中应用 MMC 直接作用在手术区的基质表面,而不影响手术区周围组织细胞的生长,对角膜缘干细胞影响很小,不影响角膜上皮的修复。但是对术后创口修复过程中上皮成纤维细胞增生及胶原纤维重塑有明显的抑制作用,从而达到明显减少 haze 的发生率,阻止屈光回退,因此是一种简单有效的辅助措施。随访 1a, haze 的发生率,MMC 组为 13.2%, NS 组为 31.1%;MMC 组 2.0% 影响视力;NS 组 5.9% 影响视力。两组术后 1a haze 发生率的比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。该研究也恰恰证实了 LASEK 术中应用 0.2g/L MMC 的效果。

我们在该研究中使用了 0.2g/L MMC 时,术后 1wk 180 眼视力恢复到最佳矫正视力,71 眼视力低于最佳矫正

视力1~2行,术后3wk所有眼视力恢复到或部分超过最佳矫正视力。虽然,术后早期对照组视力情况较0.2g/L MMC组情况好,视力恢复较快,但是经1a随访发现,等值球镜变化:术后1,6mo;1a的情况,MMC组分别为:-0.67±0.11D,-0.58±0.21D,-0.54±0.18D;NS组分别为:-0.87±0.14D,-1.30±0.26D,-1.05±0.20D;两组术后屈光度的变化情况比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。LASEK术中应用0.2g/L MMC,可以明显减少手术后角膜haze的形成,以使haze对视力的影响明显降低。同时该研究发现,术后1mo内MMC组屈光度变化情况较对照组变化小,但是6mo和1a的情况比较稳定,可能为MMC抑制前基质内活性角膜细胞增多和新的细胞外基质合成。

研究中发现与对照组相比,术中应用MMC抑制了角膜基质细胞的增殖,同时也可以抑制角膜上皮增殖,延长角膜上皮的愈合时间,MMC组术后5d所有病例上皮均愈合,而NS组术后3d所有病例上皮均愈合,由于患者角膜上皮愈合时间延长,从而增加患者术后眼部不适感以及其他并发症的可能性。MMC组发现2例丝状角膜炎患者,丝状角膜炎的病因尚不十分清楚,Albietz等^[8]认为,多伴有干眼症、病毒感染、神经营养障碍性角膜炎、瘢痕性角膜炎,而角膜手术及外伤、配戴角膜接触镜及全身或眼局部长期用药如激素也可诱发。我们认为可能为LASEK术后,角膜前弹力层消失,也就是上皮细胞赖以附着的基底膜消失,又应用了MMC影响了角膜上皮愈合,致使角膜上皮与基质层的贴敷能力减弱,可导致丝状角膜炎的发生。利用角膜内皮镜检查发现,对比术前及术后1,6mo及1a角膜内皮镜检查角膜内皮细胞密度情况,MMC组和NS

组角膜内皮细胞密度的比较,差异无统计学意义。可见0.2g/L MMC对角膜内皮细胞密度无明显影响。虽然MMC有较强的药物毒性,可能引起一些并发症,但是,总的来说LASEK术中使用0.2g/L MMC,是安全、高效的,值得推广应用。

参考文献

- 1 Ando H, Ido T, Kawai Y, *et al.* Inhibition of corneal epithelial wound healing:a comparative study of mitomycin C and 5 fluorouracil. *Ophthalmology* 1992;99:1809-1814
- 2 Yamamoto T, Varani J, Soong HK, *et al.* Effects of 5 fluorouracil and mitomycin C on cultured rabbit subconjunctival fibroblast. *Ophthalmology* 1990;97:1204-1210
- 3 陈松,张士元,王景昭.青光眼滤过手术中抗瘢痕形成药物的研究近况.国外医学(眼科学分册)1994;18:193
- 4 Jester JV, Ho-Chang J. Modulation of cultured corneal keratocyte phenotype by growth factors/cytokines control *in vitro* contractility and extracellular matrix contraction. *Exp Eye Res* 2003;77:581-592
- 5 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
- 6 张光明,张明昌,胡燕华,等. PRK + MMC与LASEK治疗高度近视效果比较.眼外伤职业眼病杂志2005;27(9):664-667
- 7 Khaw PT, Sherwood MB, MacKay S, *et al.* Five minute treatment with fluorouracil flxuridine, and mitomycin have long term effects on human Tenon's cap sulc fibroblasts. *Arch Ophthalmol* 1992;110:1150-1154
- 8 Albietz J, Sanfilippo P, Troutbeck R, *et al.* Management of filamentary keratitis associated with aqueous-deficient dry eye. *Optom Vis Sci* 2003;80(6):420-430