

普拉洛芬联合氟米龙对 LASEK 术后反应的疗效评价

刘香琼, 李 婧, 易村隼

作者单位: (434000) 中国湖北省荆州市, 长江大学附属第一医院
准分子激光科

作者简介: 刘香琼, 主任医师, 科主任, 研究方向: 眼视光学。

通讯作者: 易村隼, 教授, 教研室主任, 研究方向: 肿瘤. cunjiany@yaho.com.cn

收稿日期: 2012-03-08 修回日期: 2012-03-29

Effect evaluation of Pranoprofen combined with Fluorometholone eyedrops on postoperative reaction of LASEK

Xiang-Qiong Liu, Jing Li, Cun-Jian Yi

Department of Eye Excimer Laser, First Affiliated Hospital of Yangtze University, Jingzhou 434000, Hubei Province, China

Correspondence to: Cun-Jian Yi. Department of Eye Excimer Laser, First Affiliated Hospital of Yangtze University, Jingzhou 434000, Hubei Province, China. cunjiany@yahoo.com.cn

Received: 2012-03-08 Accepted: 2012-03-29

Abstract

• AIM: To investigate the application of Pranoprofen eyedrops in laser epithelial keratomileusis (LASEK) and its clinical value.

• METHODS: Totally 300 cases (600 eyes) which had undergone LASEK were examined and randomly divided into two groups, each group had 150 cases (300 eyes). The control group was given Fluorometholone eye drops, experimental group combined with Pranoprofen eye drops. Corneal irritation and haze were compared and observed between these two groups.

• RESULTS: In three days after operation, the corneal irritation in the experimental group was significantly reduced compared with the control group ($P < 0.05$), but there was no significant difference in five to seven days after operation ($P > 0.05$). The occurrence of haze in the experimental group was significantly lower than the control group in different stages, and there were significant differences between the two groups in each stage ($P < 0.05$). The incidence of steroid-induced ocular hypertension was 12 cases (4%) in control group and 4 cases (1.3%) in experimental group, and there was significant difference between the two groups ($P = 0.043$).

• CONCLUSION: The combined use of fluorometholone and Pranoprofen can significantly reduce the inflammatory response, alleviate corneal irritation at early stage after LASEK, effectively prevent and control the occurrence of haze, and reduce the incidence of steroid-induced ocular hypertension after the operation.

• KEYWORDS: Pranoprofen; laser epithelial keratomileusis;

haze; steroid-induced ocular hypertension

Liu XQ, Li J, Yi CJ. Effect evaluation of Pranoprofen combined with Fluorometholone eyedrops on postoperative reaction of LASEK. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2012;12(5):844-846

摘要

目的: 评价普拉洛芬滴眼液在准分子激光上皮瓣下角膜磨镶术(LASEK)术中的临床应用价值。

方法: 选取行 LASEK 治疗的 300 例 600 眼近视患者, 随机分为两组, 每组 150 例 300 眼。对照组术后单用氟米龙滴眼液点眼, 试验组术后联合应用普拉洛芬与氟米龙滴眼液点眼, 观察两组术后角膜刺激症状及术后并发症 haze 发生情况。

结果: 治疗组的角膜刺激症状在术后 3d 内较对照组明显减轻, 两组间比较具有显著性差异 ($P < 0.05$), 而术后第 5 ~ 7d 两组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。术后两组不同时期 haze 发生情况, 试验组明显低于对照组, 两组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。术后对照组发生激素性高眼压 12 例 (4.0%), 试验组发生 4 例 (1.3%), 两组间比较差异具有统计学意义 ($P = 0.043$)。

结论: 普拉洛芬与氟米龙滴眼液联合应用能显著减轻 LASEK 术后炎症反应, 缓解术后早期角膜刺激症状, 有效预防和控制 haze 以及降低术后激素性高眼压的发生。

关键词: 普拉洛芬; 准分子激光上皮瓣下角膜磨镶术; 角膜上皮瓣下雾状混浊; 激素性高眼压

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5123.2012.05.12

刘香琼, 李婧, 易村隼. 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;12(5):844-846

0 引言

准分子激光上皮瓣下角膜磨镶术 (laser epithelial keratomileusis, LASEK) 是近年来广泛应用的一种角膜屈光手术, 结合了准分子激光角膜切削术 (photorefractive keratectomy, PRK) 和准分子激光原位角膜磨镶术 (laser *in situ* keratomileusis, LASIK) 的优点, 拓宽了准分子激光手术的适应证, 特别是对屈光度高而角膜相对较薄的患者提供了一种更为安全的手术方式。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, 影响了患者对手术接受度和术后视力的恢复。本研究在 LASEK 术后联合应用普拉洛芬及氟米龙滴眼液, 取得了较好的临床效果, 现将结果报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2008-03/2010-03 在我院接受双眼 LASEK 手术治疗的近视患者 300 例 600 眼, 男 146 例 292 眼, 女 154 例 308 眼, 年龄 18 ~ 44 (平均 23.85 ± 5.83) 岁。屈光度稳定 2a 以上。随机分为两组, 每组 150 例 300 眼。

对照组术后单用 1g/L 氟米龙滴眼液点眼, 试验组联合应用 1g/L 普拉洛芬滴眼液与氟米龙滴眼液, 观察其疗效和术后并发症的发生情况。

1.2 方法

1.2.1 术前用药 术前 3d 试验组给予 5g/L 左氧氟沙星联合普拉洛芬滴眼液点眼, 4 次/d。对照组单用左氧氟沙星滴眼液点眼, 4 次/d。

1.2.2 手术方法 所有患者均采用 VISX Star S3 准分子激光治疗仪进行激光切削, 保留角膜总厚度 380 μ m 以上, 光学直径常规 6.5mm, 如厚度不足, 光学直径缩小为 6.0mm。术前冲洗结膜囊, 盐酸奥布卡因滴眼液表面麻醉 3 次。所有患者均由同一术者完成, 按照 LASEK 近视矫正手术常规步骤进行操作。开睑器开睑后以瞳孔为中心, 将直径为 8.0mm 的 LASEK 专用角膜上皮锯置于角膜表面, 紧贴角膜表面放置角膜上皮酒精罩, 注入 200g/L 乙醇, 18~25s 后干海绵吸净乙醇, BSS 冲洗眼表, 角膜上皮分离角膜上皮暴露激光切削区进行激光切削, 术毕 BSS 冲洗切削面, 水复位或直接去除角膜上皮瓣, 术眼配戴高透氧角膜接触镜。

1.2.3 术后用药及处理 对照组: 术后当日典必殊(妥布霉素地塞米松)滴眼液点眼, 每 30min 1 次, 连续 8 次。术后 3d 内典必殊每日 4 次点眼, 以后停用。第 6d 取出角膜接触镜后改用氟米龙滴眼液点眼, 4 次/d, 持续 3~4mo, 第 2, 3, 4mo 氟米龙按每日 3, 2, 1 次逐月递减 1 次。试验组: 术后当日典必殊滴眼液点眼, 每 30min 1 次, 连续 8 次。术后 3d 内典必殊每日 4 次点眼, 以后停用。第 6d 取出角膜接触镜后改用氟米龙滴眼液点眼, 4 次/d, 持续 3~4mo, 第 2, 3, 4mo 氟米龙按每日 3, 2, 1 次逐月递减 1 次。从术后第 2d 起开始联合使用普拉洛芬滴眼液, 4 次/d, 持续 3~4mo。

1.2.4 观察指标及评分 分别于术后 1, 2wk; 1mo 复查, 1mo 后每月定期复查, 直至术后 1a。复查记录包括裸眼视力、最佳矫正视力、屈光状态、眼压及裂隙灯检查等。术后眼部刺激症状根据其程度分为 0, 1, 2, 3, 4 分。评分标准如下: 0 分: 无任何不适感; 1 分: 轻微不适异物感; 2 分: 中度疼痛不适, 但是不影响日常生活; 3 分: 疼痛影响日常生活, 但无需用止痛药; 4 分: 疼痛需要用止痛药。术后角膜 haze 分级标准按照 Fantès 分级标准^[1]: 0 级: 角膜完全透明; 0.5 级: 在裂隙灯下用斜照法发现轻度点状混浊; 1 级: 仅在裂隙灯下仔细检查才能发现的细微混浊, 但是不影响虹膜纹理观察; 2 级: 在裂隙灯下较易发现的轻度角膜混浊, 轻度影响虹膜纹理; 3 级: 中度混浊, 看不清前房和虹膜的细微结构; 4 级: 重度角膜混浊, 不能窥入眼内。

统计学分析: 使用 SPSS 13.0 软件进行统计学分析, 组间比较采用 *t* 检验或非参数检验, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 所有患者术后 1a 内定期复查。两组患者的年龄、术前屈光状态及眼压比较, 均无显著性差异 ($P > 0.05$, 表 1)。

2.2 术后两组角膜刺激症状评分比较 术后 1wk 内两组患者各时间点的眼部刺激症状评分比较结果显示, 患者眼部刺激症状试验组与对照组相比其评分在术后 3d 内试验组要明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 而术后第 5~7d 两组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 2)。

2.3 术后 haze 等级比较 术后两组患者各时间点角膜

表 1 术前两组一般情况比较

分组	眼数	年龄(岁)	等效球镜度数(D)	眼压(mmHg)
对照组	300	23.03 \pm 5.93	-6.22 \pm 2.13	14.04 \pm 2.44
试验组	300	24.68 \pm 5.65	-6.72 \pm 2.40	13.73 \pm 2.16
<i>t</i>		-1.750	1.950	1.178
<i>P</i>		0.082	0.052	0.240

表 2 两组术后 1wk 内不同时间点角膜刺激症状评分比较

分组	术后 1d	术后 3d	术后 5d	术后 7d
对照组	1.79 \pm 0.74	1.47 \pm 0.72	0.97 \pm 0.62	0.20 \pm 0.40
试验组	1.44 \pm 0.50	1.17 \pm 0.38	0.79 \pm 0.47	0.16 \pm 0.37
<i>t</i>	3.360	3.109	2.084	0.634
<i>P</i>	0.001	0.002	0.039	0.527

haze 分级比较结果显示, 两组患者 haze 情况试验组与对照组相比, 均在术后 3~6mo 达到高峰, 6mo 以后逐渐缓解。比较术后两组不同时期 haze 发生情况, 试验组均明显低于对照组, 两组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 3)。

2.4 术后眼压变化 术后随访期间对照组发生激素性高眼压 12 例 (4.0%), 试验组发生 4 例 (1.3%), 停用氟米龙并加用降眼压药物后均降至正常水平, 两组间比较差异具有统计学意义 ($P = 0.043$), 术后 1a 内随访眼压均正常。

2.5 其他不良反应 对照组和试验组在用药后早期分别有 19 例 (6.3%) 和 22 例 (7.3%) 患者出现轻度眼痒或一过性的眼部刺激症状, 但不影响继续用药, 持续用药后缓解, 两组间比较差异无显著性意义 ($P = 0.628$)。

3 讨论

1g/L 普拉洛芬滴眼液属于丙酸类非甾体类抗炎药物 (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 滴眼制剂, 其作用机制主要是通过抑制环氧化酶 (cyclooxygenase, COX), 阻止前列腺素 (prostaglandin, PG) 的生物合成与释放, 减少炎症递质对眼部的刺激损害, 从而发挥较强的抗炎、止痛作用。同时, 还具有稳定细胞膜作用, 可有效缓解神经致敏引起的疼痛增强以及组织充血、水肿等症状^[2]。一般认为, NSAIDs 对减轻 LASEK 术后反应效果明确^[3, 4]。国内外临床试验也确定普拉洛芬滴眼液对眼前段炎症的疗效良好^[5-7]。

糖皮质激素与 NSAIDs 作用于拮抗炎症反应的不同环节, 两者联合使用可以产生协同作用^[8]。本研究发现联合用药对于减轻炎症早期的角膜刺激症状更为有效。术后炎症反应除 PG 引起外, 许多炎症介质如白三烯、缓激肽、白细胞介素等也起着重要作用, NSAIDs 不能抑制白三烯、白介素以及其他炎性因子的生物合成, 对已经形成的 PG 没有直接作用^[8]。NSAIDs 对术后炎症的抑制作用非常及时, 主要参与与炎性早期的炎性介质的抑制作用, 而糖皮质激素则相对迟缓, 对一些慢反应物质如白三烯等有着较强的作用。我们在研究中对照比较术前 3d 开始用普拉洛芬滴眼液做预处理的效果, 发现术前 3d 联合应用普拉洛芬滴眼液能够明显减轻术后早期炎症反应。因此, LASEK 术前即开始使用 NSAIDs 会得到更好的治疗效果。

表3 两组术后不同时期 haze 发生情况比较 例(%)

时间	组别	haze 分级					P
		0	0.5	1	2	3	
术后 1mo	对照组	186(62.0)	50(16.7)	50(16.7)	14(4.7)	0	0.022
	试验组	238(79.3)	48(16.0)	8(2.7)	6(2.0)	0	
术后 3mo	对照组	166(55.3)	60(20.0)	48(16.0)	22(7.3)	4(1.3)	0.016
	试验组	218(72.7)	62(20.7)	18(6.0)	2(0.7)	0	
术后 6mo	对照组	178(59.3)	66(22.0)	42(14.0)	12(4.0)	2(0.7)	0.001
	试验组	248(82.7)	34(11.3)	14(4.7)	4(1.3)	0	

对于屈光度数较高而角膜厚度相对偏薄的患者,我们通常会选择 LASEK 手术进行治疗。但是由于屈光度数高,激光切削的角膜组织加深,对角膜基质的损害增加,增加了 haze 的发生率,术后应用激素类滴眼液的时间也要延长,有的患者甚至要使用 6mo 以上。但是长期使用激素类滴眼液会导致激素性青光眼、白内障、诱发感染等并发症。激素联合普拉洛芬滴眼液与单用激素在治疗 LASEK 术后 haze 的治疗效果相比,降低了屈光度较高患者术后糖皮质激素的使用量和使用频率,避免了长期使用激素滴眼液引起的眼压增高等副作用,联合用药可以使 haze 患者屈光回退减轻,视力得到明显提高^[9],并且在缓解 LASEK 术后反应及缩短用药时间等方面要优于吲哚美辛滴眼液及双氯酚酸钠滴眼液^[7,10]。本研究中试验组在术后早期联合应用普拉洛芬和典必殊滴眼液,使术后炎症反应得到较快控制。1wk 后再联合使用普拉洛芬和氟米龙滴眼液,既减轻了术后手术的炎症反应,又缓解了长期使用激素类眼水引起的眼压增高、切口生长延缓等副作用。因此,早期联合应用合适的药物预防及控制 haze 及降低术后激素性高眼压的发生具有重要意义。

然而,COX 有两种亚型,COX-1 以一定的量始终存在于局部,具有维持正常生理的作用,而 COX-2 则引起炎症反应。NSAIDs 非特异性阻断 COX,其 COX-1 的抑制作用会影响角膜的正常生理功能。普拉洛芬滴眼剂的主要不良反应有眼部刺激感、结膜充血、瘙痒感等^[5]。我们在研究中发现,对照组和试验组在用药后早期分别有 19 例和 22 例患者出现轻度的眼痒、眼部刺激感等眼部不适,但继续用药后逐渐缓解,并不影响药物的继续使用,两组间比较差异无显著统计学意义,因此认为这种不适感与普拉洛

芬滴眼液无明显相关性。

综上所述,普拉洛芬与氟米龙滴眼液联合应用能显著减轻 LASEK 术后炎症反应,缓解术后早期角膜刺激症状,有效预防和控制 haze 及术后激素性高眼压的发生。

参考文献

- 1 Fantès 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
- 2 Akyol-Salman I, Lece-Sertöz D, Baykal O. Topical pranoprofen 0.1% is as effective anti-inflammatory and analgesic agent as diclofenac sodium 0.1% after strabismus surgery. *J Ocul Pharmacol Ther* 2007;23(3):280-283
- 3 吴超琼,王晋英,鲁铭,等. 普拉洛芬滴眼液在 LASEK 中应用的临床评价. *医学临床研究* 2007;24(9):1560-1561
- 4 杜之渝,郭红,郑晴,等. 准分子激光原位角膜磨镶术后角膜瓣下上皮细胞植入伴瓣融解免疫组化及临床研究. *中华眼科杂志* 2001;37(2):84-86
- 5 赵家良,黎晓新,董冬生,等. 普拉洛芬滴眼液治疗白内障术后炎症和非感染性眼前段炎症的临床评价. *眼科研究* 2000;18(6):560-564
- 6 Hosoi T, Sasaki M, Baba S, et al. Effect of pranoprofen on endoplasmic reticulum stress in the primary cultured glial cells. *Neurochem Int* 2009;54(1):1-6
- 7 王晓瑛,周行涛,戴锦晖,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
- 8 黄珈,杨培增. 非甾体消炎药及其在葡萄膜炎治疗中的作用. *眼科新进展* 2001;21(2):128-129
- 9 战卿,付望舒,刘子琦,等. 激素联合非甾体抗炎药滴眼液治疗 LASEK 术后 haze 的临床观察. *临床医药* 2011;20(3):53-54
- 10 范玉香,赵俊华,刘玉青,等. LASIK 术后应用不同糖皮质激素滴眼液对眼压的影响. *眼视光学杂志* 2003;5(3):141-143