

两种药物对 Epi-LASIK 术后角膜上皮损伤修复的疗效分析

陆岩,夏丽坤,柴广睿

作者单位:(110004)中国辽宁省沈阳市,中国医科大学附属盛京医院眼科

作者简介:陆岩,男,医学硕士,主治医师,讲师,研究方向:眼视光、眼底病。

通讯作者:陆岩.luyandd@live.cn

收稿日期:2012-07-24 修回日期:2012-11-07

Clinical efficacy of two medicines for cornea epithelial healing after Epi-LASIK

Yan Lu, Li-Kun Xia, Guang-Rui Chai

Department of Ophthalmology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China

Correspondence to: Yan Lu. Department of Ophthalmology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China. luyandd@live.cn

Received:2012-07-24 Accepted:2012-11-07

Abstract

• **AIM:** To observe the effect of protein-free calf blood extract eye gel and recombinant bovine basic fibroblast growth factor (bFGF) eye drops on cornea epithelial healing after epipolis laser *in situ* keratomileusis (Epi-LASIK), and to evaluate the efficacy and safety.

• **METHODS:** One hundred and twenty cases 240 eyes performing Epi-LASIK were randomized into experimental and control group. Sixty cases (120 eyes) were treated as control group with bFGF eye drops for 7 days, four times a day conventionally. Sixty cases (120 eyes) were treated as experimental group with protein-free calf blood extract eye gel for 7 days, four times a day. All the patients of two groups started postmedicating just after the first check on the first day after Epi-LASIK. The postoperative symptoms and signs, time of corneal epithelial recovery, visual acuity, spherical equivalent and corneal subepithelial opacity (haze) were examined at special time in patients of two groups within 6 months.

• **RESULTS:** There was no significant difference in grades of postoperative symptom and sign between experimental and control group before postmedicating on the first day after Epi-LASIK ($t = 1.2912, P > 0.05$). There was no significant difference in effective rate between two groups ($P > 0.05$). The experimental group got a more significant decline of grades of postoperative symptom and sign than control group on the 3rd day postoperatively ($t = 2.2366, P < 0.05$), which gave evidence of protein-free calf blood extract eye gel has faster onset of action than bFGF eye

drops. There was no significant difference in time of corneal epithelial recovery between two groups ($t = 1.4586, P > 0.05$). There was no significant difference in the long-term results of visual acuity, spherical equivalent and haze between two groups ($P > 0.05$). There was no adverse drug effect during treatment.

• **CONCLUSION:** Short-term application of protein-free calf blood extract eye gel after Epi-LASIK has distinct stimulative effect on the healing of corneal epithelium, which can significantly improve the postoperative irritative symptoms. Its effect is faster than conventional treatment. Protein-free calf blood extract eye gel with good safety, can be used alone or in combination, and has better application prospect.

• **KEYWORDS:** epipolis laser *in situ* keratomileusis; recombinant bovine basic fibroblast growth factor eye drops; protein-free calf blood extract eye gel; cornea epithelial healing

Citation: Lu Y, Xia LK, Chai GR. Clinical efficacy of two medicines for cornea epithelial healing after Epi-LASIK. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2012;12(12):2326-2328

摘要

目的:观察小牛血去蛋白提取物眼用凝胶和重组牛碱性成纤维细胞生长因子(贝复舒)滴眼液对微型角膜刀法准分子激光上皮瓣下角膜磨镶术(epipolis laser *in situ* keratomileusis, Epi-LASIK)术后角膜上皮修复的影响,评价其疗效及安全性。

方法:接受Epi-LASIK术的120例240眼患者随机分为试验组和对照组,所有患者均从术后第1d晨复查后开始用药。试验组患者用小牛血去蛋白提取物眼用凝胶4次/d,用药1wk;对照组患者常规应用贝复舒眼液4次/d,用药1wk。术后随访6mo,观察两组患者术后反应、角膜上皮愈合时间、视力、等效球镜度数及角膜上皮雾状混浊(haze)情况。

结果:试验组与对照组症状体征综合评分于用药前即术后第1d差异无统计学意义($t = 1.2912, P > 0.05$)。试验组与对照组有效率差异无统计学意义($P > 0.05$)。术后第3d患者症状体征综合评分下降幅度试验组大于对照组,差异有统计学意义($t = 2.2366, P < 0.05$),说明小牛血去蛋白提取物眼用凝胶起效更快。两组角膜上皮愈合时间差异无统计学意义($t = 1.4586, P > 0.05$)。两组患眼术后视力恢复、等效球镜度数和haze情况差异均无统计学意义($P > 0.05$)。无药物不良反应事件发生。

结论:Epi-LASIK术后短期应用小牛血去蛋白提取物眼凝胶对角膜上皮愈合有显著促进作用,能明显改善术后刺激症状。它安全且起效时间更短,优于常规治疗,可单独或联合用药,具有较好的应用前景。

关键词: Epi-LASIK; 重组牛碱性成纤维细胞生长因子滴眼液; 小牛血去蛋白提取物眼凝胶; 角膜上皮修复

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2012.12.22

引用: 陆岩, 夏丽坤, 柴广睿. 两种药物对 Epi-LASIK 术后角膜上皮损伤修复的疗效分析. 国际眼科杂志 2012;12(12):2326-2328

0 引言

微型角膜刀法角膜上皮瓣下激光原位磨镶术 (epipolis laser *in situ* keratomileusis, EPI-LASIK) 2003-08 由希腊医生 Pallikaris 等^[1]最先报道。该技术是在 LASEK 的基础上发展起来的一项崭新的屈光手术技术, 融合了 LASIK 和 LASEK 两种手术方式的优点, 正在受到越来越多的屈光手术医师的重视^[2-4]。由于 Epi-LASIK 术后角膜上皮损伤的修复是控制近、远期并发症以达到良好治疗效果的关键^[1], 因此选择快速有效的促进角膜上皮再生修复的药物至关重要。本研究对中国医科大学附属盛京医院眼科激光视力矫治中心 2008-06/2010-06 实施 Epi-LASIK 手术的患者术后分别使用小牛血去蛋白提取物眼用凝胶和重组牛碱性成纤维细胞生长因子滴眼液促进角膜上皮愈合, 观察两种药物短期应用对 Epi-LASIK 术后角膜上皮恢复的疗效及安全性, 现报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2008-06/2010-06 在我院眼科激光视力矫治中心行 Epi-LASIK 的近视及近视散光患者 120 例 240 眼。入选标准: 术前等效球镜度数为 -3.00 ~ -6.00D; 最佳矫正视力 ≥ 0.8 ; 完全矫正屈光不正基础上确保术后角膜基质床厚度 $\geq 280\mu\text{m}$, 且 $\geq 1/2$ 原角膜厚度; 所有患者的屈光度数均稳定 2a 以上; 配戴软性角膜接触镜者, 术前停戴 2wk 以上; 可以进行跟踪观察的患者; 所有患者排除手术禁忌证。将符合条件的 120 例患者随机分为两组, 试验组 60 例 120 眼, 男 41 例, 女 19 例, 年龄 26.40 ± 2.82 岁, 平均等效球镜度数 $-4.68 \pm 1.40\text{D}$; 对照组 60 例 120 眼, 男 34 例, 女 26 例, 年龄 27.30 ± 2.52 岁, 平均等效球镜度数 $-4.87 \pm 1.34\text{D}$ 。两组间性别构成比差异无统计学意义 ($\chi^2 = 3.238, P = 0.064$), 年龄及等效球镜度数差异均无统计学意义 ($t_{\text{年龄}} = 1.56, t_{\text{等效球镜度数}} = 0.39$, 均为 $P > 0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 手术方法与术后药物治疗 所有患者由同一医生利用同一台全自动平推角膜上皮刀 (AMO Amadeus II Microkeratome) 制作角膜上皮瓣和 Carl Zeiss Mel80 型准分子激光仪切削。负压范围 560 ~ 623mmHg; 刀片振荡频率为 12 000r/min; 刀片前进速度为 1.5mm/s; 角膜瓣直径常规为 8.5 ~ 9.5mm。术中不保留角膜上皮瓣, 术后戴软性角膜接触镜 1wk。所有患者均从术后第 1d 晨复查后开始用药。患者常规用 1g/L 氟米龙眼液 6 次/d, 每 2wk 递减 1 次; 可乐必妥眼液 4 次/d, 连续 1wk; 玻璃酸钠滴眼液 4 次/d, 连续 3mo。试验组患者加用小牛血去蛋白提取物眼用凝胶 4 次/d, 用药 1wk; 对照组患者常规应用牛碱性成纤维细胞生长因子滴眼液 4 次/d, 用药 1wk。

1.2.2 观察指标 术后随访 6mo, 分别于术后第 1, 3, 7, 14d 依据患者主诉和裂隙灯观察患者角膜上皮修复程度对术后局部反应进行客观评分, 并记录角膜上皮愈合时间, 7d 后摘除角膜接触镜并检查视力, 屈光度及 haze 情况。

统计学分析: 应用 SPSS 11.0 统计软件对数据进行分析, 计量资料采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 评判及观察标准

2.1.1 术后局部反应评分标准 眼痛, 无 0 分, 稍感刺痛 1 分, 明显刺痛可以忍受 2 分, 明显刺痛难以忍受 3 分; 畏光, 无 0 分, 畏强光 1 分, 畏弱光 2 分, 难以睁眼 3 分; 流泪, 无 0 分, 轻度流泪 1 分, 睁眼即流泪 2 分, 闭眼也流泪 3 分; 上皮缺损面积, 无 0 分, $\leq 30\%$ 1 分, $30\% \sim 70\%$ 2 分, $\geq 70\%$ 3 分。由于角膜上皮损伤程度是评价疾病严重程度及疗效的重要指标, 故设定各项症状权数为 1, 体征权数为 2。

2.1.2 有效性观察方法 疗效分痊愈、显效、进步、无效四种情况。痊愈: 症状消失, 角膜上皮完全修复; 显效: 症状体征总积分降幅 $\geq 70\%$; 进步: $30\% \leq$ 症状体征总积分降幅 $\leq 70\%$; 无效: 症状体征总积分降幅 $\leq 30\%$ 。痊愈及显效记为有效, 进步及无效记为无效, 有效率为痊愈及显效的例数除以本组总例数。

2.1.3 haze haze 的评定根据 Fantes (1990) 标准^[5]。0 级: 无混浊。0.5 级: 裂隙灯下仔细分辨能看出。1 级: 裂隙灯下能看出, 但不影响视力。2 级: 影响视力, 但不影响观察虹膜纹理。3 级: 影响观察虹膜纹理。4 级: 不能窥见虹膜纹理。

2.2 术后一般情况 所有患者术后无感染等严重并发症, 无全身不良反应。无药物不良反应事件发生。

2.3 有效性分析 结果统计分析发现, 试验组与对照组症状体征综合评分于用药前即术后第 1d 差异无统计学意义 ($t = 1.2912, P > 0.05$, 表 1)。试验组与对照组有效率差异无统计学意义 ($\chi^2 = 1.5667, P = 0.4556$, 表 2)。本研究还发现, 术后第 3d 患者症状体征综合评分下降幅度试验组大于对照组, 差异有统计学意义 ($t = 2.2366, P < 0.05$, 表 1, 3), 说明小牛血去蛋白提取物眼用凝胶起效较快。

2.4 术后角膜上皮愈合时间 试验组角膜上皮愈合时间为 $3.11 \pm 1.36\text{d}$, 对照组为 $3.24 \pm 1.29\text{d}$, 两组之间差异无统计学意义 ($t = 1.4586, P > 0.05$)。

2.5 术后视力和等效球镜度数 两组术后 1wk; 1, 3, 6mo 视力及屈光度相比较, 差异均无统计学意义 (均为 $P > 0.05$)。

2.6 术后 haze 情况 术后 1mo 试验组 8 眼出现 haze, 对照组 7 眼发生 haze, 均不超过 1 级, 两组间差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.038, P > 0.05$)。术后 3mo 时所有患眼 haze 全部消退。

3 讨论

准分子激光屈光性角膜手术是目前最普遍的矫正屈光不正的方法之一, 其发展经历了角膜表层 → 板层 → 表层的曲折过程。Epi-LASIK 是在 LASEK 的基础上发展起来的一项崭新的屈光手术技术, 它采用机械法制作角膜上皮瓣, 融合了 LASIK 和 LASEK 两种手术方式的优点, 正在受到越来越多的屈光手术医师的重视^[2-4]。但其仍然有自身的缺点, 如视力恢复慢, 刺激症状时间长, 高度近视患者出现 haze 等。近来有学者提出 Epi-LASIK 术中去除角膜上皮瓣, 可以部分克服该手术的缺点^[6,7]。本组患者 Epi-LASIK 采用术中去除角膜上皮瓣, 减轻术后短期刺激症状, 并有利于观察上皮修复情况。

表1 两组不同时间症状体征综合评分

组别		术后 1d	术后 3d	术后 7d	术后 14d
试验组	平均值	8.061±2.227	2.495±2.823	0.612±1.651	0.150±0.685
	四分位数	6.000~9.000	0.000~5.000	0.000~0.000	0.000~0.000
对照组	平均值	8.503±2.931	2.886±2.931	0.846±1.816	0.201±0.892
	四分位数	6.000~10.000	0.000~5.000	0.000~0.000	0.000~0.000

注:四分位数范围是 25%~75%。

表2 两组不同时间有效率比较

组别		术后 3d	术后 7d	术后 14d	%
试验组	有效	48.76	83.77	93.26	
	无效	51.24	17.23	6.74	
对照组	有效	40.82	80.69	88.75	
	无效	59.18	19.31	11.25	

表3 两组症状体征综合评分与用药前相比下降幅度 $\bar{x} \pm s$

组别	术后 3d	术后 7d	术后 14d
试验组	5.166±2.578	7.231±2.369	8.229±2.839
对照组	6.008±3.031	7.824±2.833	7.771±2.265
t	2.2366	-	-
p	0.0269	-	-

角膜上皮愈合是通过基底细胞移行和增殖来完成的,而细胞的移行和增殖是十分活跃的过程,需要生长因子、细胞外基质蛋白、细胞因子及大量的能量,其能量来源于葡萄糖的代谢^[8]。目前治疗角膜损伤的药物主要有角膜润滑剂、角膜修复剂、角膜营养剂,各自代表药物为玻璃酸钠,碱性成纤维细胞生长因子和小牛血去蛋白提取物。玻璃酸钠是一种无抗原性的单纯高分子物质,其在干燥性角膜、结膜炎和正常角膜表面可以停留较长时间,防止角膜干燥,促进角膜上皮细胞正常生长,在干燥性角结膜炎中具有较好的治疗作用^[9]。碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)是哺乳动物和人体组织中广泛存在的一种微量蛋白质,对多种组织细胞具有促分裂增殖作用,对多种中胚层和神经外胚层来源的细胞具有广泛的生物活性,经研究已经证实 bFGF 能有效地刺激动物及人的角膜上皮细胞、基质成纤维细胞和内皮细胞的增生、移行^[9],在角膜上皮损伤修复过程中发挥主动修复的作用,加速损伤愈合,缩短损伤愈合时间,上述两种药物已常规应用于角膜屈光手术前后。小牛血去蛋白提取物眼凝胶的主要药理作用是增强细胞对氧和葡萄糖的摄取和利用,促进角膜组织的修复。其利用羧甲基纤维素钠为载体,可延长药物与眼表面的接触时间,提高角膜组织对氧和营养成分的利用,而羧甲基纤维素钠还作为一种角膜润滑剂,润滑角膜表面,使新生长的角膜上皮不易脱落。研究表明:小牛血去蛋白提取物眼凝胶应用于眼表疾病,可以促进角膜上皮生长,加速角膜上皮缺损的修复^[10]。

本研究正是针对上述角膜上皮损伤愈合的生理过程并结合药物特点选取重组牛碱性成纤维细胞生长因子滴眼液和小牛血去蛋白提取物眼凝胶作为研究药物进行临

床疗效评价及安全性的观察。研究结果显示,小牛血去蛋白提取物眼凝胶能有效治疗 Epi-LASIK 术后角膜上皮损伤,与重组牛碱性成纤维细胞生长因子滴眼液在临床疗效方面差异无统计学意义;在术后第 7,14d 症状体征综合评分的四分位数范围的上限均为 0,这表明至少有 75% 的研究对象为 0 分(痊愈),对应的积分下降幅度已失去疗效评价的意义,同理有效率也失去疗效评价的意义,因此术后第 3d 的疗效评价是最有实际意义的;术后第 3d 积分下降幅度试验组大于对照组,差异具有统计学意义,说明小牛血去蛋白提取物眼凝胶比重组牛碱性成纤维细胞生长因子滴眼液起效快,在改善患者的术后反应方面更有优势。所有患者在用药过程中无药物不良反应事件发生,证明两种药物安全性良好。试验组与对照组患术后视力、等效球镜度数和 haze 情况差异均无统计学意义,说明术后短期应用小牛血去蛋白提取物眼凝胶未对术后远期屈光状态和角膜基质愈合产生影响。

综上所述,Epi-LASIK 术后短期应用小牛血去蛋白提取物眼凝胶对角膜上皮愈合有显著促进作用,能明显改善术后刺激症状。它安全且起效时间更短,优于常规治疗,可单独或联合用药,具有较好的应用前景。

参考文献

- 1 Pallikaris IG, Katsanevaki VJ, Kalyvianaki MI, et al. Advances in subepithelial excimer refractive surgery techniques; Epi-LASIK. *Curr Opin Ophthalmol* 2003;14(4):207-212
- 2 Ang RE, Reyes KB, Hernandez JA, et al. Wavefront-guided epithelial laser *in situ* keratomileusis with mitomycin-C for myopia and myopic astigmatism: flap-on versus flap-off technique. *J Cataract Refract Surg* 2011;37(6):1133-1139
- 3 Katsanevaki VJ, Kalyvianaki MI, Kavroulaki DS, et al. One-year clinical results after Epi-LASIK for myopia. *Ophthalmology* 2007;114(6):1111-1117
- 4 李学军,兰志辉,刘利莉,等. Epi-LASIK 矫治中低度近视临床应用疗效观察. *眼科新进展* 2009;29(9):681-684
- 5 Fantes 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
- 6 于金玲,王雁,左彤,等. 留瓣与弃瓣机械法准分子激光角膜上皮瓣下磨镶术的临床效果及角膜形态比较. *眼科研究* 2010;28(11):1069-1073
- 7 董坤峰,张印博. 去上皮瓣的 Epi-LASIK 治疗中高度近视的短期效果. *眼科* 2012;21(1):65-68
- 8 李凤鸣. 中华眼科学. 北京:人民卫生出版社 2005:1178
- 9 徐锦堂,孙秉基,方海洲. 眼表疾病的基础理论与临床. 天津:天津科学技术出版社 2002:491-493
- 10 周世有,金涛,邹流河,等. 小牛血去蛋白提取物眼凝胶治疗角膜上皮缺损的多中心临床研究. *中国实用眼科杂志* 2009;27(2):161-164