

丝裂霉素 C 辅助 PRK 的临床观察及并发症分析

刘 兵,张 湘,茹海霞,张 梅,杨春燕

作者单位:(100142)中国北京市解放军空军总医院眼科
作者简介:刘兵,医学博士,副主任医师,研究方向:屈光手术。
通讯作者:杨春燕,主任医师,副主任,研究方向:白内障及屈光手术.gynycy@163.com
收稿日期:2013-09-17 修回日期:2013-12-04

Clinical observation and complications analysis of adjunctive mitomycin C on photorefractive keratectomy for myopia

Bing Liu, Xiang Zhang, Hai-Xia Ru, Mei Zhang, Chun-Yan Yang

Department of Ophthalmology, Air Force General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100142, China

Correspondence to: Chun-Yan Yang, Department of Ophthalmology, Air Force General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100142, China. gynycy@163.com

Received:2013-09-17 Accepted:2013-12-04

Abstract

• **AIM:** To observe clinical effects and complications analysis of adjunctive mitomycin C (MMC) on photorefractive keratectomy (PRK) for myopia.

• **METHODS:** In this retrospective study, 80 eyes of 40 patients were treated by PRK in 2009 as control group with the LaserSight SLX excimer laser. Eighty eyes of 40 patients were treated with 0.2g/L MMC 20s during PRK in 2010 as MMC group. Uncorrected visual acuity (UCVA), refraction, corneal epithelial healing, erosions, dry eyes, and haze were examined at 1 month, 3, 6 and 12 months postoperatively, and the 2 groups were compared and analyzed.

• **RESULTS:** The differences between control and MMC group were not statistically significant in preoperative mean ages, UCVAs, best spectacle-corrected visual acuities, corneal depths, spherical equivalents (SEs), and laser ablation zones, depths, and times. During one year follow-up, the differences were also not in UCVAs, SEs, corneal epithelial healing, and dry eyes. But corneal erosions with filament keratitis were observed in 9 eyes in MMC group and 2 in control group, the difference was statistically significant (Pearson $\chi^2 = 4.783, P = 0.029$). All the eyes were cured, and no recurrence occurred. The haze frequencies were 26%, 6%, 2%, 0 in MMC group at the 1 month, 3, 6, 12 months, and 44%, 25%, 10%, 2% in control group, respectively. The frequency differences were statistically significant at the 1 month (Pearson $\chi^2 = 5.385, P = 0.02$) and 3 (Pearson $\chi^2 = 10.667, P = 0.001$) months after surgery between the 2 groups.

• **CONCLUSION:** Intraoperative MMC can reduce the haze frequency and grade after PRK for myopia. The effect of MMC on preserved corneal epithelium may be one of the reasons to happen corneal erosions after PRK. It is important to avoid 0.2g/L MMC exposure to corneal epithelium outside treatment zone.

• **KEYWORDS:** keratectomy; laser; mitomycin C; myopia; corneal erosion; haze

Citation: Liu B, Zhang X, Ru HX, et al. Clinical observation and complications analysis of adjunctive mitomycin C on photorefractive keratectomy for myopia. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2014;14(1):52-55

摘要

目的: 观察丝裂霉素 C (mitomycin C, MMC) 辅助准分子激光角膜切削术 (PRK) 的疗效及并发症分析。

方法: 回顾性临床病例研究。随机选择 2009 年 40 例 80 眼实施 PRK 治疗近视的患者作为常规组, 2010 年 PRK 术中应用 0.2g/L MMC 20s 的 40 例 80 眼作为 MMC 组。术后 7d; 1, 3, 6, 12mo 观察裸眼视力、屈光状态以及角膜上皮愈合、发生糜烂、角膜干燥和 haze 情况, 两组数据进行对比分析。

结果: 术后 12mo 随访期间, 两组裸眼视力、术后等效球镜、角膜上皮愈合及干眼情况差异无统计学意义。常规组有 2 眼, MMC 组有 9 眼发生角膜糜烂伴丝状角膜炎, 两组差异有统计学意义 (Pearson $\chi^2 = 4.783, P < 0.05$)。全部病例均治愈, 没有复发病例。常规组、MMC 组术后 1, 3, 6, 12mo haze 的发生率分别为 26%, 6%, 2%, 0 和 44%, 25%, 10%, 2%, 术后 1mo (Pearson $\chi^2 = 5.385, P < 0.05$)、3mo (Pearson $\chi^2 = 10.667, P = 0.001$) 差异有统计学意义。**结论:** PRK 术中使用 0.2g/L MMC 可以减少术后 haze 的发生。MMC 对 PRK 术中保留的角膜上皮的影响可能是术后角膜糜烂发生的原因之一, 术中要避免接触到治疗区外保留的正常角膜上皮。

关键词: 角膜切削术; 激光; 丝裂霉素 C; 近视; 角膜糜烂; 角膜上皮雾状混浊

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2014.01.14

引用: 刘兵, 张湘, 茹海霞, 等. 丝裂霉素 C 辅助 PRK 的临床观察及并发症分析. 国际眼科杂志 2014;14(1):52-55

0 引言

准分子激光角膜切削术 (photorefractive keratectomy, PRK) 后角膜上皮愈合对视力的恢复、角膜混浊 (haze) 的程度、视觉质量起着关键作用。术中丝裂霉素 C (mitomycin C, MMC) 辅助用药对于减少 haze 的形成, 特别是对高度近视的治疗方面发挥重要作用^[1,2]。但是作为

表1 两组术前一般情况的比较

组别	眼数	年龄(岁)	UCVA(logMAR)	BCVA(logMAR)	角膜厚度(μm)	等效球镜(D)
MMC组	80	23.78±6.37	0.96±0.14	0.00±0.00	527.61±35.89	-4.66±1.61
		(18~44)	(0.3~1.0)	(0.0~0.0)	(432~602)	(-8.25~-1.81)
常规组	80	25.03±5.70	0.90±0.24	0.01±0.03	519.80±27.73	-4.35±1.71
		(18~42)	(0.22~1.3)	(0.00~0.22)	(462~620)	(-8.25~-1.75)

表2 两组激光治疗情况的比较

组别	眼数	光学区(mm)	治疗区(mm)	切削厚度(μm)	切削时间(s)
MMC组	80	6.02±0.24	7.01±0.21	86.89±18.52	34.78±6.13
常规组	80	6.05±0.16	7.06±0.13	89.63±21.20	35.60±7.48

表3 两组术后不同时间裸眼视力(logMAR)的比较

组别	术后7d	术后1mo	术后3mo	术后6mo	术后12mo
MMC组	0.06±0.11	-0.02±0.05	-0.05±0.05	-0.06±0.05	-0.06±0.05
常规组	0.08±0.13	-0.04±0.68	-0.06±0.06	-0.07±0.06	-0.06±0.06

表4 两组术后不同时间等效球镜度的比较

组别	术后1mo	术后3mo	术后6mo	术后12mo
MMC组	0.57±0.83	0.30±0.73	0.10±0.52	-0.03±0.47
常规组	0.59±0.61	0.35±0.52	0.13±0.55	0.05±0.49

抗代谢药的 MMC,其副作用也应引起临床的关注,我们回顾性分析了术中是否使用 MMC 的 PRK 手术患者的临床资料,着重分析了术后并发症并探讨可能的原因,现报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2009 年常规 PRK 患者和 2010 年术中应用 0.2g/L MMC 的 PRK 患者各 40 例 80 眼,分别定义为常规组和丝裂霉素 C 组,均为男 20 例,女 20 例,随访 12mo。本组病例排除青光眼、活动性角膜病变、圆锥角膜、瘢痕体质、免疫性疾病(如风湿性关节炎等)患者。两组间患者年龄、术前裸眼远视力、矫正视力、角膜厚度、等效球镜度的比较差异无统计学意义($t = -1.308, 1.969, -1.655, 1.541, -1.201, P > 0.05$,表 1)。裂隙灯术前检查 MMC 组 22 眼,常规组 19 眼角膜上皮散在点状缺损,两组间的比较差异无统计学意义(Pearson $\chi^2 = 0.295, P > 0.05$),患眼通过局部滴玻璃酸钠眼液,角膜上皮正常后手术。

1.2 方法

1.2.1 术前检查及用药 所有患者术前检查远近视力、矫正视力、眼压、裂隙灯检查眼前节、角膜厚度、散瞳电脑验光、三面镜眼底检查、显然验光、角膜地形图检查等,术术前 3~5d 滴用 3g/L 左氧氟沙星眼液和玻璃酸钠眼液,4~6 次/d。

1.2.2 手术方法 采用美国雷赛 LSX 小光斑准分子激光机,光斑直径 0.5mm,激光头发射频率 300Hz,平均/峰值能量 89/120mJ/cm²,虹膜跟踪系统。美国雷赛 AstraPro Planner 2.2 Z 软件进行角膜地形图+Q 值引导的个体化切削。术前 30min 倍诺喜眼液点术眼 4 次,每 5min 1 次,用 8mm 直径带有十字交叉的标记环,以视轴在角膜的红色反光点为中心按压角膜,标记出需要刮除的上皮范围,用刮勺去除角膜上皮,进行激光切削,MMC 组激光切削完毕立即用浸有平衡盐液配制的 0.2g/L MMC 棉签擦拭治疗区 20s,然后用预冷的平衡眼液冲洗,滴妥布霉素/地塞米

松眼液,配戴预冷的抛弃型角膜接触镜。

1.2.3 术后用药和随访 术后嘱患者进行冷敷,每日最少 4 次,角膜上皮愈合前滴 3g/L 左氧氟沙星眼液、5g/L 酮咯酸氨丁三醇眼液、玻璃酸钠眼液,上皮愈合后取下角膜接触镜,应用 1g/L 氟米龙眼液,每日 4 次,逐月递减 1 次,共 4mo。术后 1wk;1,3,6,12mo 进行随访,随访时观察裸眼视力、屈光状态、眼压、裂隙灯和角膜地形图检查。Haze 分级根据 Fantès 等^[3]分级法分为 4 级:0 级,无混浊;0.5 级,轻微混浊;1 级,轻度混浊(不影响对虹膜纹理的观察);2 级,中度混浊(轻度影响虹膜纹理清晰度);3 级,明显混浊(中度影响虹膜和晶状体的观察);4 级,完全混浊(无法观察到前房,不能窥见虹膜)。裂隙灯显微镜和角膜荧光染色判断角膜干燥和角膜糜烂,角膜上皮点状缺损可计数为散在性,不可计数为弥漫性。角膜糜烂表现为一定面积的角膜上皮全层水肿、脱落,边界清楚。

统计学分析:所有统计数据使用 SPSS 10.0 软件包计算,数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。两组间均数比较采用独立样本 *t* 检验分析,角膜上皮正常愈合、角膜糜烂、角膜干燥和 haze 发生率采用 Pearson 卡方分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组准分子激光切削参数的比较 两组间准分子激光切削光学区和治疗区直径比较差异无统计学意义($t = -1.449, -0.863, P > 0.05$),两组间切削深度和切削时间比较差异无统计学意义($t = -1.171, -0.763, P > 0.05$,表 2)。

2.2 术后裸眼视力和屈光状态 两组间术后 7d;1,3,6,12mo 裸眼视力比较差异无统计学意义($t = -1.078, 1.277, 1.587, 1.099, 0.258, P > 0.05$,表 3)。两组间术后 1,3,6,12mo 等效球镜比较差异无统计学意义($t = -0.172, -0.513, -0.474, -0.982, P > 0.05$,表 4)。

表5 PRK术后不同时期角膜 haze 发生情况

组别	术后 1mo			术后 3mo		术后 6mo	术后 12mo
	0.5 级	1 级	2 级	0.5 级	1 级	0.5 级	0.5 级
MMC 组	11(14)	9(11)	1(1)	4(5)	1(1)	2(2)	0
常规组	14(18)	18(22)	3(4)	15(19)	5(6)	8(10)	2(2)

2.3 角膜上皮愈合情况 MMC 组角膜上皮在术后 3,4,5d 愈合的分别为 12,49,16 眼,其余 3 眼分别在术后 6,7,8d 愈合。常规组在术后 3,4,5d 愈合的分别为 15,57,7 眼,仅 1 眼在术后 6d 愈合。MMC 组正常愈合 96% (77/80) 眼,常规组为 99% (79/80),两组愈合情况通过卡方检验,差异无统计学意义 (Pearson $\chi^2 = 1.026, P > 0.05$)。

2.4 角膜上皮发生糜烂情况 在 MMC 组有 9 眼 (7 例单眼,1 例双眼;11%) 发生角膜糜烂,平均等效球镜度 $-3.66 \pm 0.99D$,单眼角膜糜烂均在上皮愈合后 5~7d 发生,鼻上和颞上治疗区各 3 眼,颞下治疗区 1 眼,为 2~3mm 上皮剥脱,均避开瞳孔区,愈合过程中伴有不同程度的丝状角膜病变;双眼患者为男性,术后 4d 角膜上皮愈合,摘掉软性角膜接触镜后第 2d 因做按摩时采用俯卧位 2h,压迫眼球,出现双眼修复的角膜上皮大片剥脱,给予配戴绷带眼镜,但修复的上皮与角膜基质床连接松弛,上皮愈合后摘掉绷带镜,反复出现剥脱现象,并伴有丝状角膜炎,我们采用双眼加压包扎,10d 后角膜上皮愈合。常规组有 1 例 2 眼 (2%; 等效球镜度 OD:5.25D, OS:5.63D) 术后 7d 发生角膜糜烂,两组间差异有统计学意义 (Pearson $\chi^2 = 4.783, P < 0.05$)。两组患者角膜糜烂均发生在 6,7 月份,除 MMC 组双眼患者有明确外伤史外,其他均没有外伤诱因,术后 12mo 内随访未见复发,在角膜糜烂部位均可见 1 级以下 haze,12mo 内随时间逐渐消退。MMC 组和常规组分别有 14 眼 (18%) 和 12 眼 (15%) 晨起睁眼时出现眼部疼痛、干涩的不适症状。

2.5 角膜上皮干燥情况 术后 1wk MMC 组,角膜上皮散在点状缺损 18 眼 (22%),弥漫性 22 眼 (28%);常规组分别为 13 眼 (16%) 和 23 眼 (29%),两组差异无统计学意义 (Pearson $\chi^2 = 1.019, P > 0.05$)。术后 1mo 复查 MMC 组,角膜上皮散在点状缺损 5 眼 (6%),弥漫性 3 眼 (4%);常规组分别为 2 眼 (2%) 和 4 眼 (5%),两组差异无统计学意义 (Pearson $\chi^2 = 1.456, P > 0.05$)。术后 3mo 复查两组仅见散在点状上皮缺损各 5 眼 (6%) 和 8 眼 (10%),两组间差异无统计学意义 (Pearson $\chi^2 = 0.754, P > 0.05$)。

2.6 角膜 haze 情况 MMC 组在 12mo 随访时未见角膜 haze 病例,术后 1,3,6mo haze 发生率为 26%,6%,2%。常规组在术后 1,3,6,12mo haze 发生率分别为 44%,25%,10%,2%。术后 1,3mo haze 发生率两组间差异有统计学意义 (Pearson $\chi^2 = 5.385, 10.667, P < 0.05$);术后 6,12mo 差异无统计学意义 (Pearson $\chi^2 = 3.84, 2.025, P > 0.05$,表 5)。

3 讨论

丝裂霉素 C 是一种抗代谢药^[4],具有烷化作用,抑制增生期 DNA 的复制,并抑制 RNA 和蛋白质的合成,阻止成纤维细胞增生,并抑制胶原物质产生。在 PRK 手术中应用微量药物可抑制伤口修复反应导致的上皮下纤维化,防止瘢痕形成,防止药物引起的细胞水肿和坏死。大量临床观察已证实浓度为 0.2g/L MMC 能有效防止 haze 的形

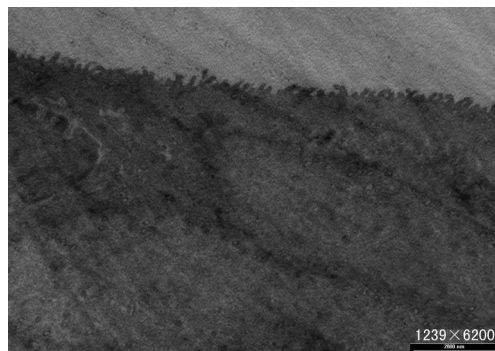


图1 MMC 组绒毛脱落、减少、不规则、紊乱,细胞内结构不清。

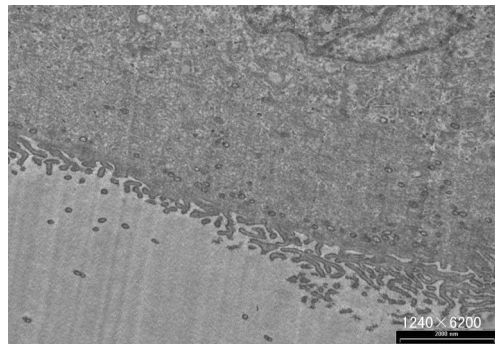


图2 对照组少量绒毛脱落,细胞结构完整正常。

成,特别是对薄角膜和高度近视眼,扩大了准分子激光表面切削的适应范围^[2,5]。本组临床观察亦显示 PRK 术中应用 0.2g/L MMC 20s,可以减少术后 1,3mo haze 的发生和降低发生的程度。两组在术后裸眼视力的提高、屈光状态的稳定性、角膜上皮愈合的时间、角膜干燥方面差异不明显。在术中应用 MMC 时,我们采用的是用棉签擦拭创面,当患者术眼固定不好,MMC 会接触创面周边正常的上皮细胞。我们把刮除的上皮细胞立即浸入 0.2g/L MMC 溶液中 20s,戊二醛固定,常规透射电镜观察到角膜上皮细胞绒毛大量变短、减少,排列变得不规则,细胞结构不清晰 (图 1),另 1 眼浸入平衡盐液 20s 作为正常的对照组 (图 2),显示两者明显不同,提示 MMC 组角膜糜烂病例的明显增多可能与 MMC 对保留的角膜上皮的损伤有关,在术中应用 MMC 时要避免侵及保留的上皮细胞,然后要彻底清洗,以免影响术后角膜上皮细胞的愈合和正常代谢。Ballalai 等^[6]采用 0.2g/L MMC 眼液治疗结膜-角膜上皮内新生血管时,23 例患者中有 4 例 (17.4%) 发生了角膜糜烂,角膜糜烂发生于治疗成功后的 4~24mo,间接佐证了 0.2g/L MMC 可能诱发角膜糜烂。Pfister^[7]报道了 1 例基底膜营养不良所致的复发性角膜糜烂行 PTK 治疗,术后 6d 共使用 14 滴 0.2g/L MMC 眼液,出现角膜水肿伴有内皮细胞减少和功能下降,其认为 0.2g/L MMC 可以通过缺损的上皮或屏障功能下降的上皮增加内皮损伤的危险。

侯力华等^[8]观察到随着治疗屈光度增加,增加0.2g/L MMC作用时间可以降低术后 haze 及屈光回退的发生。我们建议要根据各自准分子激光机激光斑的大小、能量、激光切削时间、治疗区范围、切削深度以及其他一般情况,特别是术中上皮的疏松度综合调整 MMC 的用药时间,防止药物引起的组织水肿和坏死,减少毒性作用。当然对基底膜营养不良的患眼避免选择准分子激光表层切削术是减少术后角膜糜烂发生的有效方法。

复发性角膜糜烂 (recurrent corneal erosion, RCE) 是临床常见的病变,1872年由 Hansen^[9]首次报告典型症状包括反复发生早晨眼表疼痛、怕光和流泪。这些异常常来自于浅层角膜损伤,而不是挫伤。临床表现为疏松的高起的上皮,上皮微小囊肿,角膜上皮缺损,基质浸润和混浊。一些患者存在上皮基底膜营养不良。治疗方面局部营养润滑角膜有效,对顽固反复发生的病例还可以用20% 脐带血清眼液^[10]联合人工泪液,长期单独使用自家血清^[11]也可减少复发频率,绷带式接触镜^[12]亦有良好的疗效,乙醇^[13]、前基质穿刺(包括用注射胰岛素针头和 Nd:YAG 激光^[14])和准分子激光治疗性角膜切除术 (phototherapeutic keratectomy, PTK)^[15]对病变区进行治疗都能够避免或减少复发的发生。口服活性强力霉素,1g/L 氟米龙眼液点眼都对 RCE 有效。

准分子激光表面切削术后发生的 RCE 具有其特殊性。沙翔垠等^[16]报告2 847只近视眼行 PRK 手术,52眼发生角膜糜烂,83%有明确外伤诱因。38眼发生在术后1mo,认为术后早期新生的角膜上皮层与基质层间尚未形成较牢固的连接结构,应防止外力对眼部的机械性作用,避免可能发生的角膜上皮层剥脱。本组由于病例数较少,仅有1例患者有明确的外伤史,同时术后我们也嘱咐患者避免外伤,术后即时的冷敷也促进新生上皮细胞与创面的连接紧密。激光切削后,在治疗区前弹力层消失,浅层角膜基质和神经纤维均受到损伤,但是本组病例未显示切削深度对 RCE 有明显影响。治疗方面 Alió 等^[17]建议对 LASEK 术后发生的 RCE 采用角膜前基质穿刺手术要在光学区以外的区域进行操作,对上皮黏附性差的患者术中要谨慎使用乙醇,避免 RCE 发生。一般情况我们在白天复查时给患者涂上营养角膜的眼药膏,用绷带加压包扎减少眼球活动,晚上要求患者自己打开包扎,涂完眼药膏后再按要求自行包扎,第2d再来复查。我们没有观察到复发的病例,原因可能为 PRK 术中不使用乙醇。有15%~20%的 LASEK 和 PRK 术后患者会主诉晨起睁眼时不适,这是典型的轻度 RCE 的症状^[17],与我们的观察基本一致。

总之本研究中 MMC 组角膜糜烂病例的显著增多,可能是0.2g/L MMC 浸及到治疗区外正常的角膜上皮细胞,

影响到角膜上皮的正常功能,细胞附着能力下降,引起上皮剥脱和功能紊乱致角膜糜烂伴随丝状角膜炎的发生。当然也可能与患者自身角膜上皮黏附功能、手术的季节性及其他原因有关,这需要我们今后大样本、长期观察和基础方面的相关研究。

参考文献

- 1 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
- 2 杨浩江, 窦晓燕, 李林, 等. PRK 联合术中丝裂霉素矫正高度近视的临床研究. 国际眼科杂志 2013;13(6):1127-1130
- 3 Fantes FE, Hanna KD, Waring CD, et al. Wound healing after excimer laser keratomileusis (photorefractive Keratectomy) in monkeys. *Arch Ophthalmol* 1990;108(5):655-657
- 4 邓德向, 袁小江, 王凤娥. 丝裂霉素 C 对高度近视患者 LASEK 术后 Haze 形成的影响. 眼科新进展 2006;26(6):454-455
- 5 蒋林志, 谭少健. LASEK 治疗薄角膜近视的疗效及并发症观察. 广州医药 2009;40(6):22-24
- 6 Ballalai PL, Erwenne CM, Martins MC, et al. Long-term results of topical mitomycin C 0.02% for primary and recurrent conjunctival-corneal intraepithelial neoplasia. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2009;25(4):296-299
- 7 Pfister RR. Permanent corneal edema resulting from the treatment of PTK corneal haze with mitomycin: a case report. *Cornea* 2004;23(7):744-747
- 8 侯力华, 马雅玲, 梅惠香. 丝裂霉素 C 用于不同屈光度 LASEK 术中的对比研究. 眼外伤职业眼病杂志 2010;32(11):820-823
- 9 Hansen E. Om den intermittierende keratitis vesiculosa neuralgica af traumatisic oprindelse. *Hosp Tidende* 1872;15(3):201-203
- 10 Yoon KC, Choi W, You IC, et al. Application of umbilical cord serum eyedrops for recurrent corneal erosions. *Cornea* 2011;30(7):744-748
- 11 Ziakas NG, Boboridis KG, Terzidou C, et al. Long-term follow up of autologous serum treatment for recurrent corneal erosions. *Clin Exp Ophthalmol* 2010;38(7):683-687
- 12 Fraunfelder FW, Cabezas M. Treatment of recurrent corneal erosion by extended-wear bandage contact lens. *Cornea* 2011;30(2):164-166
- 13 Dua HS, Lagnado R, Raj D, et al. Alcohol delamination of the corneal epithelium: an alternative in the management of recurrent corneal erosions. *Ophthalmology* 2006;113(3):404-411
- 14 Tsai TY, Tsai TH, Hu FR, et al. Recurrent corneal erosions treated with anterior stromal puncture by neodymium: yttrium-aluminum-garnet laser. *Ophthalmology* 2009;116(7):1296-1300
- 15 Wang L, Tsang H, Coroneo M. Treatment of recurrent corneal erosion syndrome using the combination of oral doxycycline and topical corticosteroid. *Clin Exp Ophthalmol* 2008;36(1):8-12
- 16 沙翔垠, 张效房. 准分子激光屈光性角膜切削治疗近视术后角膜上皮剥脱情况分析. 广东医学院学报 1998;16(3):202-204
- 17 Alió JL, Azar DT. Management of complication in refractive surgery. Berlin: Springer-Verlag 2008:177