

# TransPRK 治疗中高度近视术中低浓度 MMC 预防 haze 的疗效

李瑾瑜, 张日平, 孙丽霞, 王 贤, 刘彩霞

基金项目: 广东省医学科学研究基金 (No. B2014291)

作者单位: (515041) 中国广东省汕头市, 汕头大学·香港中文大学联合汕头国际眼科中心

作者简介: 李瑾瑜, 毕业于中山大学中山眼科中心, 硕士, 主治医师, 研究方向: 屈光手术和小儿眼科。

通讯作者: 李瑾瑜. lijinyu@jsiec.org

收稿日期: 2017-03-08 修回日期: 2017-06-02

## Efficacy and safety of low dose MMC to prevent haze in TransPRK with moderate and high myopia

Jin-Yu Li, Ri-Ping Zhang, Li-Xia Sun, Xian Wang, Cai-Xia Liu

**Foundation item:** Medical Science Research Foundation of Guangdong Province (No. B2014291)

Joint Shantou International Eye Center of Shantou University and the Chinese University of Hong Kong, Shantou 515041, Guangdong Province, China

**Correspondence to:** Jin-Yu Li. Joint Shantou International Eye Center of Shantou University and the Chinese University of Hong Kong, Shantou 515041, Guangdong Province, China. lijinyu@jsiec.org

Received: 2017-03-08 Accepted: 2017-06-02

## Abstract

• **AIM:** To investigate the efficacy and safety of low dose mitomycin C (MMC) to prevent haze in trans photorefractive keratectomy (TransPRK) with moderate and high myopia, and to observe the changes of corneal density.

• **METHODS:** Sixty-one patients underwent TransPRK with moderate and high myopia. Eyes were divided into research group (0.1g/L MMC for 40s) and control group (0.2g/L MMC for 40s) randomly. There were 21 patients in research group and 40 patients in control group. Cornea epithelial healing time, pain score, visual acuity, manifest refraction, haze and cornea density were analyzed.

• **RESULTS:** The epithelial healing time (0.1g/L group:  $3.86 \pm 1.11$  d, 0.2g/L group:  $4.23 \pm 1.27$  d) and pain score (0.1g/L group:  $2.01 \pm 0.58$ , 0.2g/L group:  $1.79 \pm 0.7$ ) were no significant difference between two groups ( $P = 0.667$ ,  $P = 0.582$ ). It was similar in spherical equivalent at 1mo and 3mo post-operation (0.1g/L group:  $0.28 \pm 0.25$ ,  $0.05 \pm 0.23$  D; 0.2g/L group:  $-0.13 \pm 0.17$ ,  $0.07 \pm 0.22$  D;  $P = 0.178$ ,  $P = 0.490$ ). The BCVA of control group decreased at 1mo

and improved to the same level as pre-operation at 3mo ( $F = 15.847$ ,  $P < 0.001$ ); 0.1g/L group showed the same trend, but the changes were no significant difference ( $F = 3.038$ ,  $P = 0.093$ ). There were also no significant difference in Haze between two groups post-operation ( $z = -0.709$ ,  $P = 0.479$ ;  $z = -0.478$ ,  $P = 0.633$ ). The change of cornea density was matched with the BCVA (0.1g/L group  $F = 27.399$ ,  $P = 0.001$ ; 0.2g/L group  $F = 8.313$ ,  $P = 0.001$ ) and it was similar between two groups.

• **CONCLUSION:** The using of low dose MMC to prevent haze in TransPRK with moderate and high myopia is safe and effective. It is therapeutic equivalence to regular dose (0.2g/L). Besides the slit lamp, we can use the corneal density to measure the corneal transparency.

• **KEYWORDS:** trans photorefractive keratectomy; mitomycin C; haze

**Citation:** Li JY, Zhang RP, Sun LX, *et al.* Efficacy and safety of low dose MMC to prevent haze in TransPRK with moderate and high myopia. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(7):1313-1316

## 摘要

**目的:** 探讨 TransPRK 治疗中高度近视中使用低剂量 MMC 预防 haze 的有效性和安全性, 并观察角膜光密度的变化。

**方法:** 收集我院行 TransPRK 手术治疗中高度近视的患者 61 例, 随机分为试验组 (0.1g/L MMC 放置 40s) 21 例和对照组 (0.2g/L MMC 放置 40s) 40 例。所有患者随访 3mo, 观察的指标包括术后上皮愈合时间、术后第 1d 疼痛评价、最佳矫正视力、屈光度、haze 情况及角膜光密度的变化。

**结果:** 术后 0.1g/L 组上皮愈合时间为  $3.86 \pm 1.11$  d, 0.2g/L 组为  $4.23 \pm 1.27$  d, 术后第 1d 疼痛评分 0.1g/L 组为  $2.01 \pm 0.58$  分, 0.2g/L 组为  $1.79 \pm 0.7$  分, 两组间差异均无统计学意义 ( $P = 0.667$ ,  $0.582$ ); 0.1g/L 组术后 1、3mo 等效球镜度分别为  $0.28 \pm 0.25$ ,  $0.05 \pm 0.23$  D, 0.2g/L 组分别为  $-0.13 \pm 0.17$ ,  $0.07 \pm 0.22$  D; 两组之间比较, 差异无统计学意义 ( $P = 0.178$ ,  $0.490$ )。视力方面, 0.2g/L 组术后 1mo 视力稍下降, 到 3mo 时恢复至术前水平, 差异有统计学意义 ( $F = 15.847$ ,  $P < 0.001$ ), 0.1g/L 组虽然也表现出这种变化趋势, 但无统计学差异 ( $F = 3.038$ ,  $P = 0.093$ ), 而组间比较无统计学差异 ( $P > 0.05$ )。术后两组间 1、3mo haze 情况未见统计学差异 ( $z = -0.709$ ,  $P = 0.479$ ;  $z = -0.478$ ,  $P = 0.633$ )。两组术后 1mo 角膜光密度均较术前增加, 至术后 3mo 恢复到术前水平, 差异有统计学意义 (0.1g/L 组:  $F = 27.399$ ,  $P = 0.001$ ; 0.2g/L 组:  $F = 8.313$ ,  $P = 0.001$ ), 组间对比无统计学差异 ( $P > 0.05$ )。

**结论:** TransPRK 治疗中高度近视术中使用低浓度 MMC 预防 haze 是安全、有效的, 其疗效与常规用量 (0.2g/L) 相

当,而且视力更早趋于稳定;判断角膜透明性时,光密度测量可以作为裂隙灯检查外的一种辅助手段。

**关键词:**经上皮准分子激光角膜切削术;丝裂霉素 C;角膜上皮雾状混浊

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.7.29

**引用:**李瑾瑜,张日平,孙丽霞,等. TransPRK 治疗中高度近视术中低浓度 MMC 预防 haze 的疗效. 国际眼科杂志 2017;17(7):1313-1316

## 0 引言

TransPRK 手术全称为“经上皮准分子激光角膜切削术”,是德国 SCHWIND 阿玛仕准分子激光设备独有的一种新型改良的表层切削手术方式,其特点是用准分子激光同时去除角膜上皮和前部角膜基质层,术中手术时间短、一步完成、术后反应轻微,视力恢复快,角膜上皮雾状混浊(haze)的发生率也较低,但跟其他表面切削手术一样,度数越高,发生 haze 的风险也越大,对于切削深度较大的患者术中也需要使用丝裂霉素 C(MMC)预防 haze 的发生。目前 MMC 的使用常规浓度是 0.2g/L,虽然 MMC 在表面切削手术使用中没有出现严重并发症的报道<sup>[1]</sup>,但有可能导致角膜上皮的延迟愈合<sup>[2]</sup>;在能有效预防 haze 的同时,减少 MMC 使用的浓度,即可能降低不良反应的发生概率,更好地发挥 TransPRK 手术的优势。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 收集我院 2014-01/2016-09 行 TransPRK 手术的中高度近视患者(术中基质层预计切削深度 $\geq 70\mu\text{m}$ <sup>[3]</sup>) 61 例 122 眼,随机分为试验组(0.1g/L)和对照组(0.2g/L),其中 0.1g/L 组 21 例 42 眼,其中男 13 例 26 眼,女 8 例 16 眼;0.2g/L 组 40 例 80 眼,其中男 24 例 48 眼,女 16 例 32 眼;术前两组患者的一般情况经独立样本 *t* 检验,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ,表 1)。

## 1.2 方法

**1.2.1 术前检查** 配戴隐形眼镜者需停戴软性角膜接触镜 1wk 以上或硬性透气角膜接触镜 1mo 以上。所有患者术前均行裸眼视力、最佳矫正视力(LogMAR)<sup>[4]</sup>、散瞳验光、主觉验光、角膜地形图、Pentacam 角膜光密度测量、A 超中央角膜厚度、眼轴、眼压、泪液破裂时间、散瞳眼底、主视眼、裂隙灯检查(haze 的裂隙灯评价按照 Fantès 等<sup>[5]</sup>的研究分级,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角膜混浊,但不影响观察虹膜纹理;2 级:角膜混浊轻度影响观察虹膜纹理;3 级:角膜明显混浊,中度影响观察虹膜纹理;4 级:角膜严重混浊,不能窥见虹膜)。Pentacam 按常规方法检查,通过旋转拍摄每眼均会采集到 25 张 Scheimpflug 图像,根据裂隙灯检查时描绘的 haze 范围,选取扫描经过该范围对应的 Scheimpflug 图像进行分析,截取每张图像的最大角膜光密度并取平均值,获得该眼的最大角膜光密度;透明角膜则直接选取拍摄角度为 0°、45°、90°、135°共 4 张图片进行分析。

**1.2.2 手术方法** 所有患者均使用 Amaris 500 准分子激光手术平台进行消像差模式的 TransPRK 手术,激光首先进行去上皮切削,这个过程由软件自动运算,上皮切削属屈光中性,上皮切削完成后切削角膜基质层,去除屈光不正度数,整个切削过程单一、连贯,去上皮和光学矫正一步

完成。激光切削完成根据组别不同放置不同浓度 MMC 40s(试验组为 0.1g/L,对照组为 0.2g/L),术后配戴角膜绷带镜至上皮愈合,术后使用 3g/L 氧氟沙星眼药水 1wk、双氯芬酸钠眼药水至上皮愈合、1g/L 氟米龙眼药水 4mo(术后第 1mo 每天 4 次,之后每月递减)、1g/L 玻璃酸钠眼药水 3~4mo。

**1.2.3 术后检查** 术后第 1d 记录患者疼痛评分<sup>[5]</sup>;记录患者术后上皮愈合时间,摘取绷带镜时间;术后 1、3mo 分别行最佳矫正视力(LogMAR)<sup>[6]</sup>、主觉验光、眼压、角膜光密度、裂隙灯 haze 评级等检查。

统计学分析:采用 SPSS13.0 统计软件对数据进行分析,其中术后上皮愈合时间、疼痛评分、屈光度对比采用独立样本 *t* 检验;最佳矫正视力、光密度组内对比采用重复测量的方差分析,组内两两对比采用 LSD-*t* 检验,同一时间点的两组间比较采用独立样本 *t* 检验;haze 采用等级资料 Wilcoxon 秩和检验。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 上皮愈合时间及疼痛评分** 术后试验组和对照组上皮愈合时间分别为 3.86 $\pm$ 1.11(3~6)、4.23 $\pm$ 1.27(3~7)d,两组间比较差异无统计学意义( $t=0.863$ , $P=0.667$ )。术后试验组和对照组第 1d 疼痛评分分别为 2.01 $\pm$ 0.58(0~3)、1.79 $\pm$ 0.7(0~3)分,两组间比较差异无统计学意义( $t=-0.551$ , $P=0.582$ )。

**2.2 屈光度** 两组术后 1、3mo 等效球镜度组内和组间对比差异均无统计学意义(表 2)。

**2.3 视力** 0.2g/L 组呈现出术后 1mo 最佳矫正视力比术前和术后 3mo 时稍下降,差异有统计学意义( $P=0.001$ 、 $0.001$ ),到 3mo 时恢复至术前水平的变化,差异无统计学意义( $P=0.377$ );0.1g/L 虽然也有这种趋势,但差异无统计学意义,术前、术后 1、3mo 之间两两对比也未见统计学差异( $P=0.076$ 、 $0.209$ 、 $0.338$ );组间比较无统计学差异,见表 3。

**2.4 Haze** 术后 1、3mo 两组间 haze 的分布情况见表 4,两组间 haze 分布差异无统计学意义。

**2.5 角膜光密度** 两组角膜光密度术后 1mo 均较术前和术后 3mo 增加,差异有统计学意义(0.1g/L 组: $P=0.008$ 、 $0.004$ ;0.2g/L 组: $P<0.001$ 、 $0.025$ ),而术后 3mo 时光密度恢复到术前水平,差异无统计学意义(0.1g/L 组: $P=0.962$ ;0.2g/L 组: $P=0.186$ ),组间对比无统计学差异,见表 5。

## 3 讨论

2010 年 Amaris 准分子激光仪首次提供了根据角膜上皮厚度使用不同能量切削角膜中央和周边的经上皮 PRK 手术模式——TransPRK。它比传统的 PRK 手术去除角膜上皮的方式更优越,上皮和基质切削一步完成,非接触式,手术时间缩短,显著减少角膜脱水,从而降低了过矫风险。无需用化学方法来松解上皮,避免酒精的毒副作用和机械刮除上皮对 Bowmann 膜造成损伤,切削上皮的直径等于治疗区域的直径,上皮重新生长愈合较快,术后不适与疼痛更轻微,haze 发生率低;但跟传统表面切削手术一样,当度数越高,切削深度越大,发生 haze 的风险也越高。轻度 haze 虽然对视力的影响不大,但会造成对比敏感度下降或术后眩光加重等,而 2 级以上的 haze,对视力和视觉质量都会造成较严重的影响。预防 haze 的主要手段除了术后皮质类固醇激素眼药水的局部使用外,就是术中 MMC。自从 2000 年 Majmudar 等<sup>[7]</sup>将 MMC 在 PRK 术中

表 1 两组患者术前一般情况

组别	眼数	年龄(岁)	等效球镜(D)	最佳矫正视力	中央角膜厚度( $\mu\text{m}$ )	角膜光密度	$\bar{x}\pm s$
0.1g/L 组	42	22.3 $\pm$ 3.0(18~27)	-5.37 $\pm$ 1.88(-4.5~-6.63)	-0.06 $\pm$ 0.03(0~-0.18)	545.5 $\pm$ 43.1(468~624)	17.9 $\pm$ 0.7(15.9~20.8)	
0.2g/L 组	80	21.4 $\pm$ 4.9(18~32)	-5.31 $\pm$ 1.67(-4.5~-6.88)	-0.08 $\pm$ 0.05(0~-0.18)	540.2 $\pm$ 39.6(501~629)	18.5 $\pm$ 0.33(14.9~21.2)	
<i>t</i>		0.717	0.794	1.401	-0.354	-0.717	
<i>P</i>		0.484	0.444	0.183	0.728	0.525	

表 2 两组术后等效球镜对比

组别	眼数	术后 1mo	术后 3mo	<i>t</i>	<i>P</i>	$(\bar{x}\pm s, D)$
0.1g/L 组	42	0.28 $\pm$ 0.25(-0.25~1.25)	-0.13 $\pm$ 0.17(-0.25~0.75)	1.801	0.081	
0.2g/L 组	80	0.05 $\pm$ 0.23(-0.88~1.25)	0.07 $\pm$ 0.22(-0.25~1.0)	-0.261	0.795	
<i>t</i>		1.369	-0.696			
<i>P</i>		0.178	0.490			

表 3 两组术前术后最佳矫正视力情况

组别	眼数	术前	术后 1mo	术后 3mo	<i>F</i>	<i>P</i>	$\bar{x}\pm s$
0.1g/L 组	42	-0.06 $\pm$ 0.03	-0.02 $\pm$ 0.03(0~-0.10)	-0.05 $\pm$ 0.02(0~-0.10)	3.638	0.093	
0.2g/L 组	80	-0.08 $\pm$ 0.05	-0.01 $\pm$ 0.01(0.05~-0.18)	-0.08 $\pm$ 0.01(0.05~-0.18)	15.847	<0.001	
<i>t</i>		1.401	0.511	-1.744			
<i>P</i>		0.183	0.613	0.102			

表 4 两组间术后 haze 分布情况

组别	眼数	术后 1mo				术后 3mo				<i>z</i>	<i>P</i>
		0 级	0.5 级	1 级	2 级及以上	0 级	0.5 级	1 级	2 级及以上		
0.1g/L 组	42	25	13	6	0	33	6	3	0		
0.2g/L 组	80	46	20	4	0	60	12	8	0		
<i>z</i>										-0.709	
<i>P</i>										0.479	0.633

表 5 两组术前术后角膜光密度情况

组别	眼数	术前	术后 1mo	术后 3mo	<i>F</i>	<i>P</i>	$\bar{x}\pm s$
0.1g/L 组	42	17.9 $\pm$ 0.7	22.7 $\pm$ 0.23(17.3~26.8)	17.9 $\pm$ 0.19(17.5~27.0)	27.399	0.001	
0.2g/L 组	80	18.5 $\pm$ 0.33	21.9 $\pm$ 0.67(16.8~27.3)	19.2 $\pm$ 0.98(14.6~26.8)	8.313	0.001	
<i>t</i>		-0.717	0.583	1.057			
<i>P</i>		0.525	0.601	0.368			

使用预防 haze 开始,这种方法就一直沿用至今,术中 MMC 患者依从性好,可以缩短术后皮质类固醇激素的使用时间,减少药物引起的不良反应和并发症<sup>[8]</sup>。目前 MMC 使用的常规浓度是 0.2g/L,使用时间 30s~2min,多数情况还是依据术者的经验。尽管在准分子激光手术方面鲜有使用 MMC 发生并发症的报道<sup>[9]</sup>,但 Kremer 等<sup>[2]</sup>观察了 1 520 例 PRK 手术患者后发现使用 0.2g/L MMC 后上皮愈合延迟的比例为 3.5%,而没有使用 MMC 的上皮延迟愈合的比例为 0.8%;在眼科其他领域,如青光眼滤过手术、翼状胬肉切除术等的应用也有发生如低眼压、黄斑水肿、继发性青光眼、角膜水肿或穿孔、巩膜变薄等不良反应<sup>[10-12]</sup>。所以不少研究也在探讨能实现有效预防 haze 的同时,减少 MMC 使用的浓度或时间,降低不良反应的发生概率,更好地发挥 TransPRK 等表面切削手术的优势。本研究中,0.1g/L 组在上皮愈合时间方面表现出更快愈合的趋势,虽然这种差别未见统计学意义,但更快的上皮愈合有利于减少术后炎症介质的释放,减轻术后的反应。对照组在术后 1mo 时最佳矫正视力较术前下降,到术后 3mo 时恢复到术前水平;而试验组术前、术后 1、3mo 最佳

矫正视力未见差异,视力更早趋于稳定;组间的视力对比也无差异;两组在术后 3mo 时均未见视力损失。术后 1、3mo 时两组屈光度预测性都非常理想。两组间在术后 1、3mo 的 haze 分布情况和严重程度也是相一致的,表明 0.1g/L MMC 预防 haze 的效果与 0.2g/L 相当。为了更好地对 haze 进行评价,此次实验除了用传统裂隙灯检查来评价 haze 之外,我们还采用了一种全新的 haze 评价方法: Pentacam 角膜光密度测量。Pentacam 是一种 Scheimpflug 影像分析系统,检查过程无需接触角膜,利用光的散射原理来进行光密度分析,定义的范围从 0~100,当密度为 0 时,说明光线完全穿透,没有损耗;当密度为 100 时,说明光线完全被阻断,无法通过。Pentacam 的拍摄采用旋转模式,在采集角膜图像时 2s 内可拍摄 25 张图,几乎覆盖全角膜,从图像上不仅可以知道病变位置的深浅,也可看出病变位于角膜中央还是周边,并且可以提供客观的定量数据。Takacs 等<sup>[13]</sup>就曾用 Pentacam 分析 PRK 术后角膜中央到周边密度的变化,在他的研究中,表层切削手术后近视患者最大角膜光密度位于中央,而远视患者是位于周边部位。我们的研究中,试验组和对照组在术后 1mo 时,角

膜光密度均比术前增加,到术后3mo时改善至术前水平,这一趋势与术后视力的变化是基本吻合的;两组间术后1、3mo的角膜光密度对比无差异。

综上所述,在TransPRK手术治疗中高度近视时使用0.1g/L MMC 40s,其预防haze的疗效与0.2g/L放置40s相当,而且视力更早趋于稳定,是安全有效的。Pentacam角膜光密度是测量角膜透明性变化的良好工具,灵敏度高、检测范围大,可以提供客观的定量数据,能一定程度地弥补裂隙灯观察的不足。

#### 参考文献

- 1 Pfister RR. Permanent corneal edema resulting from the treatment of PTK corneal haze with mitomycin; a case report. *Cornea* 2004;23(7):744-747
- 2 Kremer I, Ehrenberg M, Levinger S. Delayed epithelial healing following photorefractive keratectomy with mitomycin C treatment. *Acta Ophthalmol* 2012;90(3):271-276
- 3 Lacayo III GO, Majmudar PA. How and when to use mitomycinC in refractive surgery. *Curr Opin Ophthalmol* 2005;16(4):256-259
- 4 郑曰忠,时冀川. 规范视力的检测和统计方法. *中华眼科杂志* 2002;38(2):67-68
- 5 Fantes FE, Hanna KD, Waring GO, et al. Wound healing after excimer laser keratomileusis (photorefractive keratectomy) in monkeys. *Arch Ophthalmol* 1990;108(5):665-667

- 6 Nishi Y, Nishi O, Nishi K, et al. Pain reduction after epi-LASIK with a simple surgical procedure. *J Cataract Refract Surg* 2007;33(3):555-557
- 7 Majmudar PA, Forstot SL, Nirankari VS, et al. Topical Mitomycin-C for subepithelial fibrosis after corneal surgery. *Ophthalmology* 2000;107(1):89-94
- 8 Jain S, McCally RL, Connolly PJ. Mitomycin C reduces corneal light scattering after excimer keratectomy. *Cornea* 2001;20(1):45-49
- 9 Pfister RR. Permanent corneal edema resulting from the treatment of PTK corneal haze with mitomycin; a case report. *Cornea* 2004;23(7):744-747
- 10 Nuyts RM, Felten PC, Pels E, et al. Histopathologic effects of mitomycin C after trabeculectomy in human glaucomatous eyes with persistent hypotony. *Am J Ophthalmol* 1994;118(2):225-237
- 11 Kee C, Kaufman PL. Profound long-term hypotony without maculopathy after trabeculectomy with antimetabolite. *Acta Ophthalmol* 1994;72(3):388-390
- 12 Rubinfeld RS, Pfister RR, Stein RM, et al. Serious complications of topical mitomycin-C after pterygium surgery. *Ophthalmology* 1992;99(11):1647-1654
- 13 Takacs AI, Mihaltz K, Nagy ZZ, et al. Corneal density with the pentacam after photorefractive keratectomy. *J Refract Surg* 2011;27(4):269-277