

# 高度近视行 Trans-PRK 术中联合 MMC 对术后 haze 的影响

靳琳<sup>1</sup>, 张铎龄<sup>2</sup>, 于春晶<sup>1</sup>, 梁巍<sup>1</sup>, 张蕊<sup>1</sup>, 张巧思<sup>1</sup>, 刘小钰<sup>1</sup>, 张立军<sup>1</sup>

引用:靳琳,张铎龄,于春晶,等.高度近视行 Trans-PRK 术中联合 MMC 对术后 haze 的影响.国际眼科杂志 2021; 21(8): 1490-1493

基金项目:辽宁省科学技术计划项目(No.20180550976);辽宁省自然科学基金项目(No.2020-MS-339);大连市科技创新基金项目(No.2019J13SN105)

作者单位:<sup>1</sup>(116033)中国辽宁省大连市,大连医科大学附属大连市第三人民医院眼科;<sup>2</sup>(116023)中国辽宁省大连市,大连医科大学附属第二医院发展规划与质量管理部

作者简介:靳琳,博士研究生,主治医师,研究方向:角膜及屈光手术。

通讯作者:张立军,博士研究生,主任医师,研究方向:角膜及屈光手术. lijunzhangw@gmail.com

收稿日期:2020-11-22 修回日期:2021-07-07

## 摘要

目的:评价经上皮准分子激光角膜切削术(Trans-PRK)联合 0.02% 丝裂霉素 C(MMC)治疗高度近视预防角膜上皮雾状混浊(haze)的临床效果。

方法:回顾性病例分析。收集我院 2016-01/2017-12 行 Trans-PRK 手术治疗的高度近视患者 89 例 142 眼,其中 94 眼联合使用 0.02% MMC 设为 MMC 组,MMC 的使用时间为 30~45s;48 眼未使用 MMC 设为对照组。两组患者术后均规律使用类固醇激素滴眼液治疗 4mo,随访 6mo。采用树模型分析探讨不同相关因素与 haze 发生的相关性。

结果:按照 Fantes 分级进行 haze 评估。MMC 组术后 haze 发生率为 8.5% (8/94),对照组为 33.3% (16/48) ( $P=0.001$ )。树模型结果显示,切削光区直径和切削深度是 haze 发生的主要相关因素 ( $P<0.01$ )。当切削光区直径  $\leq 5.6\text{mm}$  时发生 haze 的可能性越大,当切削光区直径  $>5.6\text{mm}$  时,最大切削深度成为 haze 发生的主要影响因素。

结论:对于薄角膜及角膜形态异常的高度近视患者,在选择 Trans-PRK 治疗时应考虑切削光区直径及切削深度,同时联合使用 0.02% MMC,可以安全有效地减少 haze 发生。

关键词:经上皮准分子激光角膜切削术;丝裂霉素 C;高度近视;角膜上皮雾状混浊

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.8.37

## Effect of intraoperative Trans - PRK combined with MMC on postoperative haze in the treatment of high myopia

Lin Jin<sup>1</sup>, Duo-Ling Zhang<sup>2</sup>, Chun-Jing Yu<sup>1</sup>, Wei Liang<sup>1</sup>, Rui Zhang<sup>1</sup>, Qiao-Si Zhang<sup>1</sup>, Xiao-Yu Liu<sup>1</sup>, Li-Jun Zhang<sup>1</sup>

Foundation items: Science and Technology Guidance Plan Project

of Liaoning Province (No. 20180550976); Natural Science Foundation of Liaoning Province (No.2020-MS-339); Science and Technology Innovation Fund Project of Dalian (No.2019J13SN105)

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, the Third People's Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116033, Liaoning Province, China; <sup>2</sup> Department of Planning and Quality, the Second Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116023, Liaoning Province, China

Correspondence to: Li-Jun Zhang. Department of Ophthalmology, the Third People's Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116033, Liaoning Province, China. lijunzhangw@gmail.com

Received:2020-11-22 Accepted:2021-07-07

## Abstract

• AIM: To evaluate the mitomycin - C (MMC) 0.02% efficacy in preventing haze after trans - epithelial photorefractive keratectomy (Trans - PRK) in the treatment of the high myopia.

• METHODS: Retrospective case series. Trans-PRK were performed on 142 eyes with a preoperative spherical equivalent. They were divided into with 0.02% MMC (MMC group) and without MMC (control) groups. In MMC group there were 94 eyes with MMC 0.02%; in control group there were 48 eyes. Patients were treated with an intraoperative application of MMC 0.02% for 30-45s depending on refractive error in MMC group. After surgery, fluorometholone 0.1% eye drops were used for 4mo in all groups. The mean follow-up time was 6mo. The regression trees were used to analyse the relationship between different related factors and haze.

• RESULTS: Haze was quantified with Fantes. Incidence of haze was 8.5% eyes in MMC group and 33.3% in without MMC group ( $P=0.001$ ). In the regression trees, optical zone and ablation depth MAX were related to haze ( $P<0.01$ ). It was possibility induce haze when optical zone is  $\leq 5.6\text{mm}$ . When optical zone is  $>5.6\text{mm}$ , ablation depth MAX becomes the main factor for haze.

• CONCLUSION: The design of optical zone and ablation depth MAX in Trans-PRK should be considered for the treatment of the high myopia with thin cornea and abnormal corneal morphology. MMC 0.02% was effective in preventing haze after Trans-PRK in the treatment of the high myopia.

• KEYWORDS: trans - epithelial photorefractive keratectomy; mitomycin-C; high myopia; haze

Citation: Jin L, Zhang DL, Yu CJ, et al. Effect of intraoperative Trans - PRK combined with MMC on postoperative haze in the treatment of high myopia. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021; 21(8):1490-1493

## 0 引言

角膜屈光手术分为表层和基质手术两大类。经过 20 余年的发展,表层手术已经发展为一站式全激光角膜切削方式,即经上皮准分子激光角膜切削术(trans-epithelial photo refractive keratotomy, Trans-PRK)。表层角膜屈光手术无需制瓣,避免了与角膜瓣相关的并发症,术后角膜生物力学相对稳定,较少出现角膜扩张。但其自有的愈合特征导致表层手术术后容易出现上皮愈合延迟及角膜上皮雾状混浊(haze),影响患者的视觉质量,成为困扰屈光医生的主要问题,因此 haze 的防控问题亟待解决。本研究对 Trans-PRK 联合使用 0.02% 丝裂霉素 C(MMC)治疗高度近视防控 haze 的临床效果进行回顾性分析。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

回顾性非随机性研究,收集 2016-01/2017-12 进行 Trans-PRK 治疗的高度近视患者 89 例 142 眼。纳入标准:(1)屈光度均稳定在 2a 以上;(2)术前停戴软性角膜接触镜 2wk,停戴硬性角膜接触镜 3mo;(3)术前等效球镜度数 $-6.25 \sim -9.00D$ 。排除标准:(1)既往角膜屈光手术史;(2)眼部疾病史(如干眼、青光眼、圆锥角膜、感染性角膜炎及眼底疾病等);(3)既往全身性疾病史(免疫系统疾病、结缔组织疾病等)。纳入研究所有患者均知情同意,并通过大连市第三人民医院伦理委员会批准(No.2019-KT-010)。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 术前检查

所有患者术前采取常规检查,包括裸眼视力、电脑验光、等效球镜、散瞳验光、最佳矫正视力、眼压、角膜厚度、裂隙灯显微镜、眼轴及角膜地形图等。术前 3d 均使用 0.5%左氧氟沙星滴眼液滴眼 4 次/日。

#### 1.2.2 手术方法

术前使用 0.4%盐酸奥布卡因滴眼液点眼,每 5min 滴 1 滴,连滴 3 次。手术激光设备采用阿玛仕 750 准分子激光系统,由同一手术医师进行准分子激光切削治疗。根据瞳孔直径、角膜厚度及屈光度数设定切削直径参数,上皮厚度值设定为 55 $\mu m$ ,Trans-PRK 程序一站式切削角膜上皮和基质。使用浸透 0.02% MMC 的吸血海绵贴敷浸润角膜基质床约 30~45s,根据术前屈光度调整浸润时间,然后用大量平衡盐溶液冲洗,结束手术时配戴治疗性角膜绷带镜。术后使用 0.5%左氧氟沙星滴眼液 4 次/日点眼 2wk,妥布霉素地塞米松滴眼液 4 次/日点眼 1wk,根据上皮恢复速度于术后 4~7d 摘掉角膜绷带镜,改用 0.1%氟米龙滴眼液 4 次/日点眼,每月递减 1 次,连续 4mo,酌情使用眼用凝胶及人工泪液滴眼液促角膜上皮修复。

#### 1.2.3 术后随访

于术后 1、4d,1wk,1、2、3、6mo 复诊。检查项目:裸眼视力、电脑验光、最佳矫正视力、眼压、裂隙灯显微镜及角膜地形图等。记录术后眼部刺激症状、角膜上皮愈合情况、角膜有无感染及 haze 等情况。Haze 由同一眼科医生于裂隙灯显微镜下观察分级,采用 Fantes 分级标准(1990),分 0~4 级,0 级:角膜完全透明;0.5 级:斜照法可见轻度混浊;1 级:裂隙灯下易发现角膜混浊,不影响观察虹膜纹理;2 级:角膜轻度混浊,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和晶状体;4 级:角膜重度混浊,不能窥见眼内结构<sup>[1]</sup>。

统计学分析:Excel 2010 软件建立数据库,采用 SPSS 20.0 统计软件进行统计学分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示。不同基本情况比较采用独立样本 *t* 检验;术后

haze 的发生率采用卡方检验,发生情况比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。使用树模型分析进行 haze 多因素分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者一般资料比较

纳入 89 例 142 眼中男 46 例 73 眼,女 43 例 69 眼,年龄 18~46 岁,术前最佳矫正视力 $\geq 0.8$ (小数视力)。其中 2016-01/12 治疗的 94 眼术中联合使用 0.02% MMC,由于 2017 年国内 MMC 供货中断,2017-01/12 治疗的 48 眼术中未使用 0.02% MMC,两组患者术前及术中一般资料比较见表 1。

### 2.2 两组患者术后 haze 的发生情况

MMC 组与对照组术后 haze 发生率为 8.5%(8/94)和 33.3%(16/48),差异有统计学意义( $\chi^2 = 13.940, P = 0.001$ )。MMC 组术后 1mo 内 haze 发生率为 37.5%(3/8),1~3mo 内为 62.5%(5/8);对照组术后 1mo 内 haze 发生率为 68.8%(11/16),1~3mo 内为 31.2%(5/16),两组间比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。MMC 组术后 haze 均为 0.5 级;对照组术后 haze 8 眼(8/16,50%)为 0.5 级,8 眼(8/16,50%)为 1 级,两组间差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),两组患者均未发生 2 级及以上 haze。

### 2.3 术后 haze 的相关因素分析回归结果

将是否发生 haze(0=未发生,1=发生)当因变量,把切削时间、切削光区直径、切削总直径、最大切削深度、最小切削深度当成自变量,带入树模型,最后发现切削光区直径越短,发生 haze 的可能性越大( $P < 0.05$ );进一步构建回归树模型见图 1,分析发现切削光区直径 $\leq 5.6mm$ 时发生 haze 的可能性越大,当切削光区直径 $> 5.6mm$ 时,最大切削深度成为影响 haze 发生的主要影响因素( $P < 0.05$ )。

## 3 讨论

表层角膜屈光手术由于能够避免纽扣瓣、游离瓣和错位瓣等“瓣”相关并发症的发生,同时又能保留更多的角膜剩余基质,因此成为薄角膜、角膜形态异常患者及军人和警察等特殊职业群体的首选术式<sup>[2]</sup>。随着准分子激光技术的发展,多种表层角膜屈光手术方式应运而生,包括 PRK、LASEK、Epi-LASIK 和 Trans-PRK 等,作为新一代的表层角膜屈光手术 Trans-PRK 较 LASEK 术后角膜上皮愈合速度更快且疼痛感明显降低<sup>[3]</sup>。Ghadhfan 等<sup>[4]</sup>发现 Trans-PRK 治疗高度近视( $-6.25 \sim -11.25D$ )患者术后的视觉效果要优于 LASEK、PRK 及 LASIK,同时 Trans-PRK 也是术后发生并发症最少的术式,主要的并发症即是 haze,因此 Trans-PRK 术后的 haze 防控是目前角膜屈光医生重点关注的问题。

目前,临床应用的防控 haze 的药物主要为 MMC 及皮质类固醇激素滴眼液<sup>[5]</sup>。MMC 最早由 Talamo 等<sup>[6]</sup>在角膜屈光手术中使用,发现其能有效防止 haze 形成,由此引起屈光医生的重视。相较类固醇激素,MMC 防控 haze 的效果更显著,尤其适用于高度近视( $\geq -6.00D$ )和较深切削深度( $\geq 75\mu m$ )<sup>[7]</sup>。虽然 MMC 有益于术后 haze 的防控,但仍需控制其使用浓度和时间。Thornton 等<sup>[8]</sup>研究证实 MMC 使用浓度较使用时间抑制 haze 作用中更为重要。迄今临床报道的 MMC 使用浓度范围在 0.002%~0.06%<sup>[7]</sup>。0.02%的 MMC 是众多学者主要推荐的使用浓度,既能有效抑制 haze,同时患者术后也可以获得更好的裸眼视力及最佳矫正视力<sup>[9-10]</sup>。Midena 等<sup>[11]</sup>利用共聚焦

表 1 两组患者术前及术中一般资料比较

分组	眼数	年龄(岁)	等效球镜(D)	角膜厚度(μm)	最大角膜曲率(D)	最小角膜曲率(D)	暗瞳直径(mm)
MMC组	94	24.59±7.45 (18~46)	-6.96±0.87 (-6.25~-9)	521.55±29.36 (463~616)	43.47±1.41 (39~47.4)	42.32±1.44 (38.7~46.2)	4.67±0.72 (3~6.7)
对照组	48	24.52±7.19 (18~44)	-7.02±0.63 (-6.25~-8.5)	523.77±32.61 (471~617)	43.15±1.47 (39.9~46.5)	42.10±1.29 (39.4~44.2)	4.44±0.74 (3~6.1)
<i>t</i>		0.051	0.45	-0.41	1.253	0.863	1.562
<i>P</i>		0.959	0.654	0.682	0.212	0.39	0.121

分组	眼数	手术治疗时间(s)	激光切削时间(s)	切削光区直径(mm)	切削总直径(mm)	最大切削深度(μm)	最小切削深度(μm)
MMC组	94	47.85±12.43 (31~127)	34.02±2.58 (30~41)	6.0±0.00 (5.6~6.3)	7.35±0.48 (7.04~8.02)	88.11±8.12 (67.26~108.69)	8.48±0.67 (6.67~9.85)
对照组	48	32.42±2.86 (29~115)	27.912±5.57 (28~44)	5.89±0.31 (5.4~6)	7.15±0.36 (6.83~7.96)	84.28±5.70 (73.04~101.43)	7.93±0.53 (6.68~9.52)
<i>t</i>		-0.798	3.375	3.321	2.547	2.919	4.966
<i>P</i>		0.426	0.001	0.001	0.012	0.004	<0.001

注:对照组:术中未使用 MMC。

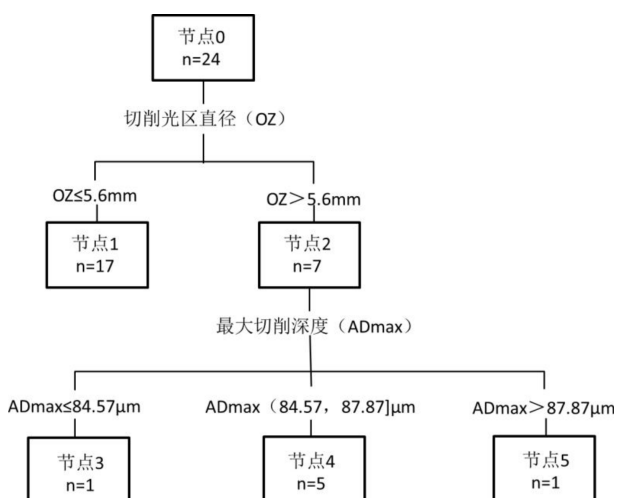


图 1 术后 haze 的树模型。

显微镜证实,0.02% MMC 抑制浅层角膜基质内基质细胞活化,但未见深层角膜基质细胞减少,推测 MMC 能够调控基质的纤维化。Stepp 等<sup>[12]</sup>基础研究表明角膜损伤后,通过保留轴突黏附于角膜上皮细胞的能力,MMC 可以促进角膜感觉神经的修复,从而调控纤维化过程抑制瘢痕的形成。

本研究发现 Trans-PRK 联合 0.02% MMC 治疗高度近视控制 haze 的效果明确,MMC 组与对照组术后 haze 发生率分别为 8.5%(8/94)和 33.3%(16/48),两组差异具有统计学意义( $P<0.01$ )。本研究所有的 haze 均发生在术后 3mo 内,这也与先前的研究结果相似<sup>[10,13]</sup>,PRK 术后 3mo 内是发生 haze 的高峰。两组均未发生临床重度 haze(2 级及以上),MMC 组所有 haze 均为 0.5 级;对照组 50%(8/16) haze 为 0.5 级,50%(8/16) haze 为 1 级,两组间具有统计学意义( $P<0.05$ ),这个结果提示我们对于高度近视患者使用 0.02% MMC 既可以有效降低 haze 的发生率又可以降低术后 haze 的级别,这与先前的研究结果相似。Mehlan 等<sup>[14]</sup>研究发现 Trans-PRK 联合 0.02% MMC 治疗术后 haze 的发生率 13.79%,但该项研究中未对屈光度进

行分组。Aslanides 等<sup>[15]</sup>发现 Trans-PRK 联合 0.02% MMC(使用 30s)治疗高度近视,术后 3mo 内 haze 的发生率是 37%,到 6mo 时 haze 发生率减少到 22%,大多数是 1 级及以下 haze,并不影响视力,仅 2 眼发生 2 级 haze。有研究发现 Trans-PRK 联合 0.02% MMC 治疗高度近视,术后出现影响视力的 haze 发生率是 1.7%<sup>[16]</sup>。但这两项研究均没有设未使用 MMC 的对照组。对于高度近视患者 haze 的形成除了受 MMC 的影响,还与准分子激光消融后角膜基质的光滑度相关,术中角膜基质床光滑可以降低术后 haze 的发生率<sup>[4]</sup>,因此小光斑激光切削设置及术中浸润 MMC 的吸血海绵要轻柔地放置于角膜基质上避免反复移动,保持角膜基质的光滑变得尤为重要。

本研究进一步进行了树模型分析,将单因素分析的 5 个自变量激光切削时间、切削光区直径、切削总直径、最大切削深度和最小切削深度变量全部放入模型,最终切削光区直径和最大切削深度 2 个变量被纳入。如图 1 结果所示,切削光区直径  $\leq 5.6\text{mm}$  时发生 haze 的可能性越大,当切削光区直径  $> 5.6\text{mm}$  时,最大切削深度成为影响 haze 发生的主要影响因素( $P<0.05$ )。先前的研究显示,大光学区的设置显著降低表层角膜屈光手术后 haze 的发生率<sup>[4]</sup>,故本研究的结果与之相符。

综上所述,本研究进一步证实了与 PRK 和 LASEK 术式相同,切削光区直径的大小及切削深度也是 Trans-PRK 术式中 haze 发生的相关因素。Trans-PRK 治疗高度近视时联合 0.02% MMC 可以有效防控术后 haze 的发生,既能降低 haze 的发生率又降低 haze 的级别。对于薄角膜及角膜形态异常的高度近视患者,在选择 Trans-PRK 治疗时应考虑切削光区直径及切削深度的设计,应同时联合使用 0.02% MMC,可以安全有效地减少 haze 发生,提高术后视觉质量。本研究由于是一个回顾性和非随机的研究,同时样本量不足,因此仍有不足之处。对于观察 Trans-PRK 联合 0.02% MMC 治疗高度近视的临床效果,需加大样本量及延长随访时间进一步探讨。

参考文献

1 Fantès FE. Wound healing after excimer laser keratomileusis



(photorefractive keratectomy) in monkeys. *Arch Ophthalmol* 1990;108(5):665

2 Sia RK, Ryan DS, Edwards JD, *et al.* The US Army Surface Ablation Study: comparison of PRK, MMC-PRK, and LASEK in moderate to high myopia. *J Refract Surg* 2014;30(4):256-264

3 王忠海, 姜洋, 张庆生, 等. 经上皮准分子激光角膜切削术与准分子激光上皮下角膜磨镶术治疗近视眼的临床效果比较. *中华眼科杂志* 2019;55(2):122-126

4 Ghadifan F, Al-Rajhi A, Wagoner MD. Laser *in situ* keratomileusis versus surface ablation: visual outcomes and complications. *J Cataract Refract Surg* 2007;33(12):2041-2048

5 Arranz - Marquez E, Katsanos A, Kozobolis VP, *et al.* A critical overview of the biological effects of mitomycin C application on the cornea following refractive surgery. *Adv Ther* 2019;36(4):786-797

6 Talamo JH, Gollamudi S, Green WR, *et al.* Modulation of corneal wound healing after excimer laser keratomileusis using topical mitomycin C and steroids. *Arch Ophthalmol* 1991;109(8):1141-1146

7 Tomás-Juan J, Murueta-Goyena Larrañaga A, Hanneken L. Corneal regeneration after photorefractive keratectomy: a review. *J Optom* 2015;8(3):149-169

8 Thornton I, Xu M, Krueger RR. Comparison of standard (0.02%) and low dose (0.002%) mitomycin C in the prevention of corneal haze following surface ablation for myopia. *J Refract Surg Thorofare N J* 2008;24(1):S68-S76

9 Almosa AA, Fawzy SM. Effect of mitomycin C on myopic versus astigmatic photorefractive keratectomy. *J Ophthalmol* 2017; 2017;

2841408

10 Ang BC, Foo RC, Lim EW, *et al.* Risk factors for early-onset corneal haze after photorefractive keratectomy in an Asian population: Outcomes from the Singapore Armed Forces Corneal Refractive Surgery Programme 2006 to 2013. *J Cataract Refract Surg* 2016;42(5):710-716

11 Midena E, Gambato C, Miotto S, *et al.* Long-term effects on corneal keratocytes of mitomycin C during photorefractive keratectomy: a randomized contralateral eye confocal microscopy study. *J Refract Surg* 2007;23(9):1011-1014

12 Stepp MA, Pal-Ghosh S, Tadvalkar G, *et al.* Molecular basis of Mitomycin C enhanced corneal sensory nerve repair after debridement wounding. *Sci Rep* 2018;8(1):16960

13 Garcia-Gonzalez M, Drake Rodriguez-Casanova P, Rodriguez-Perez I, *et al.* Long-term follow-up of LASEK with mitomycin C performed to correct myopia in thin corneas. *J Refract Surg Thorofare N J* 2017;33(12):813-819

14 Mehlan J, Linke SJ, Skevas C, *et al.* Safety and complications after three different surface ablation techniques with mitomycin C: a retrospective analysis of 2757 eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2019;257(1):217-223

15 Aslanides IM, Georgoudis PN, Selimis VD, *et al.* Single - step transepithelial ASLA (SCHWIND) with mitomycin-C for the correction of high myopia: long term follow-up. *Clin Ophthalmol* 2015;9:33-41

16 Medeiros CS, Marino GK, Santhiago MR, *et al.* The corneal basement membranes and stromal fibrosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59(10):4044-4053