

# 丝裂霉素 C 在 Epi-LASIK 术矫正高度和超高度近视中的应用

周浩东<sup>1</sup>, 姜德咏<sup>2</sup>

作者单位:<sup>1</sup>(410007) 中国湖南省长沙市, 湖南博雅眼科医院;<sup>2</sup>(410000) 中国湖南省长沙市, 中南大学湘雅附属第二医院眼科  
作者简介: 周浩东, 女, 副主任医师, 研究方向: 眼视光学、眼前节。  
通讯作者: 周浩东. haodongzhou2008@126. com  
收稿日期: 2008-12-26 修回日期: 2009-03-26

## Clinical study of applying mitomycin C in Epi-LASIK surgery for treatment of middle and high myopia

Hao-Dong Zhou<sup>1</sup>, De-Yong Jiang<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Boya Eye Hospital of Hunan, Changsha 410007, Hunan Province, China; <sup>2</sup>Department of Ophthalmology, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410000, Hunan Province, China

Correspondence to: Hao-Dong Zhou. Boya Eye Hospital of Hunan, Changsha 410007, Hunan Province, China. haodongzhou2008@126. com

Received: 2008-12-26 Accepted: 2009-03-26

### Abstract

• AIM: To observe the effect of mitomycin C in Epi-LASIK surgery for treatment of middle and high myopia.

• METHODS: The 408 eyes of 204 patients was randomly divided into two groups. All of surgeries were finished with AMO Amadeus II Microkeratome. 0. 2g/L MMC sponge was put on to the cornea ablation area in 60-90 seconds during the operation in 204 eyes of MMC group; nothing with compare group. The others operate were identical. Regular follow-up of the two groups was done to observe the stimulate formation, cornea epithelium healing time, the formation of haze and UCVA .

• RESULTS: All of surgery had been finished successfully. Stimulate formation were light in MMC groups and compare groups. 316 eyes (77. 4%) had marked 0-1. There need 3-6 days for cornea epithelium healing. 199 eyes(97. 5%) in MMC groups reached the best expected visual acuity 6 months after surgery, compare groups were 168 eyes (82. 4%). 5 eyes (2. 5%) UCVA felled in MMC groups and 36 eyes (17. 6%) in compare groups. Compared the haze formation in eyes were MMC groups and compare groups , there were statistically significant difference of second grade and more than second grade in two groups after 6 months ( $P < 0. 01$ ).

• CONCLUSION: The application of 0. 2g/L MMC during Epi-LASIK operation for treatment of middle and high myopia was safe, effective treatment. It could reduce the formation of haze and prevent UCVA falling.

• KEYWORDS: mitomycin C; epipolos-laser *in situ*

kerato-mileusis; haze; UCVA falling

Zhou HD, Jiang DY. Clinical study of applying mitomycin C in Epi-LASIK surgery for treatment of middle and high myopia. *Int J Ophthalmol (Guoji Yanke Zazhi)* 2009;9(4):743-745

### 摘要

目的: 观察丝裂霉素 C (mitomycin C, MMC) 应用于机械法—准分子激光上皮瓣下角膜磨镶术 (epipolos-laser *in situ* keratomileusis, Epi-LASIK) 术矫正高度和超高度近视中的疗效。

方法: 将高度和超高度近视 204 例 408 眼随机分为两组, MMC 组 102 例 204 眼; 对照组 102 例 204 眼。所有手术皆运用 AMO Amadeus II Microkeratome 直线式角膜上皮刀制作角膜上皮瓣, MMC 组术中激光切削后置 0. 2g/L MMC 棉片于基质床 60-90s; 对照组除不置 MMC 外余操作相同。术后随访两组角膜上皮瓣愈合时间、术后刺激症状、haze 反应及裸眼视力。

结果: 所有患者均顺利完成手术。MMC 组和对照组 Epi-LASIK 术后刺激症状皆轻微, 316 眼 (77. 4%) 疼痛评分为 0~1 分。角膜上皮瓣愈合时间为 3~6d。术后 6mo 查 MMC 组中 199 眼 (97. 5%) UCVA 达到并超过 BCVA; 对照组 168 眼 (82. 4%) UCVA 达到并超过 BCVA; MMC 组视力回退者 5 眼 (2. 5%), 对照组视力回退者 36 眼 (17. 6%)。术后 6mo haze 反应 MMC 组与对照组对比, haze 2 级及 haze 2 级以上差异有显著性 ( $P < 0. 05$ ), 有统计学意义。

结论: Epi-LASIK 术矫正高度和超高度近视中应用 0. 2g/L MMC 对减轻 haze 的形成、防止视力回退安全有效。

关键词: 丝裂霉素 C; 机械法—准分子激光上皮瓣下角膜磨镶术; haze; 视力回退

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-5123. 2009. 04. 042

周浩东, 姜德咏. 丝裂霉素 C 在 Epi-LASIK 术矫正高度和超高度近视中的应用. 国际眼科杂志 2009;9(4):743-745

### 0 引言

2003 年推出了机械法—准分子激光上皮瓣下角膜磨镶术 (epipolos-laser *in situ* keratomileusis, Epi-LASIK)<sup>[1]</sup>, 其原理是应用一个震荡的钝性刀片, 在电驱动下用机械方法分离角膜上皮与角膜前弹力层。但是, 高度和超高度近视术后 haze 反应的发生, 是屈光回退的主要原因之一。我们将 MMC 应用于 Epi-LASIK 矫正高度和超高度近视防治 haze 反应和视力回退, 效果良好, 特报告如下。

### 1 对象和方法

1. 1 对象 选择 2006-02/2008-07 期间在我院行 Epi-LASIK 手术患者高度和超高度 204 例 408 眼。其中男 110 例 220 眼, 女 94 例 188 眼。年龄 18~44(平均 24. 7±3. 8) 岁。

表1 408眼EPI-LASIK术后6mo与haze的关系

| 组别  | 总眼数 | H <sub>0</sub>  | H <sub>0.5</sub> | H <sub>1</sub> | H <sub>2</sub> | H <sub>3</sub> | H <sub>4</sub> |
|-----|-----|-----------------|------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| MMC | 204 | 94 <sup>b</sup> | 79 <sup>b</sup>  | 22             | 9 <sup>b</sup> | 0 <sup>b</sup> | 0              |
| 对照组 | 204 | 60              | 97               | 28             | 15             | 4              | 0              |
| t值  |     | 1.530           | 1.763            | 134.147        | 1.412          | 0.973          |                |

<sup>b</sup>P < 0.01 vs 对照组

表2 Epi-LASIK术后6mo MMC与对照组的UCVA及比率

| 组别   | 眼数  | 达到UCVA     | 上升1行      | 上升2行      | 上升≥3     | 下降1行及以上   | n(%) |
|------|-----|------------|-----------|-----------|----------|-----------|------|
| MMC组 | 204 | 122(59.80) | 38(18.63) | 21(10.29) | 18(8.83) | 5(2.45)   |      |
| 对照组  | 204 | 140(68.62) | 12(5.88)  | 9(4.41)   | 7(3.43)  | 36(17.66) |      |

术前等效球镜为-6.00~-14.75平均(-8.25±1.77)D,术前最佳矫正视力为0.6~1.2。角膜厚度为467~598(平均523±19.78)μm。将病例随机分为两组,102例204眼中应用MMC者为MMC组,另102例204眼未用MMC者为对照组;两组基本资料差异无统计学意义。

**1.2 方法** 术前检查和准备:包括视力、散瞳验光、确定屈光度和最佳矫正视力、眼压、泪液分泌实验、裂隙灯检查、三面镜眼底检查、角膜测厚、眼轴测量、暗室中瞳孔大小等。除近视外,手术患者不伴有其他眼病。术前常规佩戴角膜接触镜1~2wk,并滴用抗生素眼液3d。手术方法:患者仰卧于术床上,常规消毒铺巾。术眼点爱尔卡因2次表面麻醉,用开睑器开睑。患者注视激光机闪烁注视灯,应用全自动角膜上皮刀(AMO Amadeus II Microkeratome)制作角膜上皮瓣和德国 Carl Zeiss Mel-80 型准分子激光仪切削。运刀测试角膜上皮刀系统,根据角膜曲率将其负压、刀片振荡频率、刀片前进速度参数调整到合适水平;负压范围是560~623mmHg;刀片振荡频率为12 000r/min;刀片前进速度为1.5mm/s。根据角膜直径设定角膜瓣直径及蒂高度,角膜瓣直径常规为8.5~9.5mm;蒂高度为0.8~1.2mm。用BSS液湿润角膜,将负压吸引环角膜中央稍偏鼻侧,启动负压。当负压稳定在560~623mmHg(相当于大气压)时,上皮刀声控系统提示可以开始启动上皮刀,制作角膜上皮瓣,瓣的蒂位于鼻侧;制瓣成功后自动退刀,退刀到位自动松解负压。以半湿润海绵将上皮瓣推移至蒂部一侧,充分暴露并吸干前弹力层面,进行激光切削。MMC组用含0.2g/L MMC直径为7mm圆形棉片置于切削区基质面60~90s,(-6.00~-10.00DS置60s,≥-10.00DS置90s)。然后用吸水海绵仔细吸除基质面残留MMC液;再用BSS液彻底冲洗基质面及结膜囊至少30s,注意保护上皮瓣。其后“顺水推舟”地仔细复位角膜上皮瓣,吸干瓣下水分。配戴周抛型软镜。术后常规滴用典必舒3次,每15min 1次;然后裂隙灯下观察上皮瓣对位情况。对照组除了不置MMC棉片,余操作相同。所有手术均由同一术者完成。观察术后患者刺激症状和角膜上皮瓣愈合平均时间。观察第6,14d;1,3,6mo患者的视力,haze反应情况,验光结果。

统计学分析:采用SPSS 10.0统计软件分析,将术眼分为MMC和对照组两组,比较EPI-LASEK术后刺激症状、角膜上皮愈合时间、视力、haze的程度。采用配对样本t检验,P < 0.01为差异有统计学意义。

## 2 结果

所有患者均预期完成手术Epi-LASIK。术后刺激症状:术后至角膜接触镜时段的刺激症状评分标准<sup>[2]</sup>:无(0分:无任何不适),轻度(1分:异物感或不伴轻度疼痛),

中度(2分:中度疼痛但不影响生活),重度(3分:影响生活但尚不需要用药的疼痛),极重度(4分:需用药控制的疼痛)。术后1d查,大多数患者仅有轻度的异物感和眼酸,流泪症状,316眼为0~1分;80眼有中度畏光,流泪酸病等刺激症状,为2分;因手术当晚用力挤眼,10眼隐形眼镜移位,2眼脱失,术后1d换药时眼痛,异物感明显,为3分,重置软镜后症状缓解。无4分症状。MMC组疼痛平均程度为2.33±0.47,对照组为2.08±0.59,两组间差异无统计学意义(t=1.074,P>0.05)。角膜上皮愈合时间:Epi-LASIK手术MMC组和对照组角膜上皮完全愈合时间为3~6d,其中MMC组平均为(3.88±0.91)d,对照组平均为(3.43±0.86)d,两组间差异无统计学意义(t=1.341,P>0.05)。Haze情况:Haze分级依照Fantes的分级标准(1990年)<sup>[3]</sup>,将haze分级:0级:角膜完全透明;0.5级:在裂隙灯下用斜照法仔细检查才能发现轻度点状混浊;1级:裂隙灯下可发现混浊,但不影响观察膜纹理;2级:裂隙灯下容易发现混浊,轻度影响观察膜纹理;3级:角膜混浊,中度影响观察虹膜纹理;4级:角膜明显混浊,不能窥见虹膜纹理。小于2级haze,往往不影响视力<sup>[4]</sup>。我们临床中发现,术后6mo检查,MMC组出现haze 2级及以上与对照组比较,差异有显著性(表1)。术后裸眼视力:术后6mo查,MMC组裸眼视力(uncorrected vision acuity,UCVA)为0.6~1.0。MMC组中199眼(97.5%)UCVA达到并超过术前最佳矫正视力(BCVA),其中UCVA超过术前预测者77眼(37.7%);对照组168眼(82.4%)UCVA达到并超过术前最佳矫正视力。MMC组视力回退未达到BCVA者5眼(2.4%),对照组视力回退未达到BCVA者36眼(17.6%)(表2)。

## 3 讨论

Epi-LASIK是通过机械的方法,用钝性刀片完整地分离角膜上皮和角膜前弹力层,更好地保留了角膜上皮的活性<sup>[5]</sup>。较LASEK术后刺激症状大大减轻,视力恢复更快;术后视觉质量优于LASIK,也可以较LASIK保留更多的角膜厚度,加大了治疗的安全性和矫正的幅度,尤其适合于角膜厚度在500μm以下的薄角膜。但haze反应仍是术后最主要的并发症之一<sup>[6]</sup>,尤其是对于高度和超高度近视。术后出现haze的因素有:高度近视<sup>[7]</sup>、过敏症、自身免疫疾病<sup>[8]</sup>、及经常暴露于紫外线下<sup>[9]</sup>等。Haze反应主要是术后反应基底膜不规则,角膜上皮细胞增生活跃,在角膜创伤修复过程中,成肌纤维细胞及其分泌的过多紊乱排列的胶原纤维出现所至。高度和超高度近视由于受到角膜基质厚度的限制,术中切削区往往偏小且深,激光切削时间偏长,基质床干燥,加重haze的发生。Lin等<sup>[10]</sup>报道术中角膜切削深度>100μm和/或术中角膜切削深度与术

前角膜厚度之比  $>0.18$ , 为术后出现 haze 的可能性明显增大。目前最常用的预防 haze 形成的方法是局部滴用皮质类固醇。但长期应用可能引起高眼压、青光眼和白内障等并发症。Majmudar 等<sup>[11]</sup>和 Vigo 等<sup>[12]</sup>报道, 局部应用抗增生药物可以防止 haze 的形成并可治疗已形成的 haze。最常用的药物是丝裂霉素 C(MMC)。MMC 是由头状链霉素分离出的一种毒副作用小的抗代谢药物, 它通过烷化作用与 DNA 分子双螺旋形成交链及抑制 RNA 和胶原蛋白的合成, 还可使 DNA 解聚, 破坏 DNA 结构和功能, 抑制增生期 DNA 的复制, 对增生各期中的细胞均有杀伤作用。Vigo 等<sup>[12]</sup>和 Xu 等<sup>[13]</sup>通过一段时间的临床观察, 证实其安全性良好。目前关于 MMC 在 PRK 中的临床研究包括治疗 PRK 术后已形成的 haze<sup>[13]</sup>, LASIK 术中发生角膜瓣并发症后与 PRK 的联合应用<sup>[14,15]</sup>。研究表明, MMC 能通过有效抑制术区基质内细胞生长从而减少 haze 的形成。

术中使用 MMC 有最好的患者顺应性、最小的副作用及很好的可控性等优点<sup>[16]</sup>。谭业双等<sup>[17]</sup>报道 0.2g/L MMC 在 LASEK 术的应用可以减轻 haze 的产生。我们临床观察 0.2g/L MMC 应用于 Epi-LASIK 术矫正  $\geq -6.00D$  的中高度近视中, 并没有发生术中并发症以及延缓术后角膜上皮愈合, 与 Mirza 等<sup>[18]</sup>报道结果相符。Carones 等<sup>[19]</sup>在术后 6mo 和 Cambato 等<sup>[20]</sup>报道在术后 3a 的随访中未发现相关并发症发生。我们在 408 眼 Epi-LASIK 术后 6mo 临床发现, MMC 组中 204 眼中  $H_0$  94 眼,  $H_{0.5}$  79 眼,  $H_1$  22 眼,  $H_2$  9 眼,  $H_3$  及  $H_4$  皆为 0 眼; 对照组中 204 眼中  $H_0$  60 眼,  $H_{0.5}$  97 眼,  $H_1$  28 眼,  $H_2$  15 眼,  $H_3$  4 眼。术中加用 MMC 后, haze 反应明显降低。术后 6mo 对照组视力回退 36 眼, 为 17.6%; MMC 组仅 5 眼, 为 2.4%。可见, MMC 组 Epi-LASIK 术后 haze 反应更轻, UCVA 视力更加稳定, 回退比率较对照组低。

综上所述, Epi-LASIK 术矫正高度和超高度近视中应用 MMC, 对于抑制 haze 的形成有明显疗效, 视力稳定, 且无毒副作用, 患者顺应性好, 操作简单方便。但其远期临床疗效仍需更多病例和更长时间的随访和研究。

#### 参考文献

- 1 Palikaris IG, Naoumidi II, Kalyvianaki MI, et al. Epi-LASIK; comparative histological evaluation of mechanical and alcohol-assisted epithelial separation. *J Cataract Refract Surg* 2003;29(8):1496-1501
- 2 周行涛, 褚仁远, 王晓瑛, 等. 无痛性准分子激光角膜上皮瓣下磨镶术及微型角膜刀准分子激光角膜上皮瓣下磨镶术的临床研究. *中华眼科杂志* 2005;41(11):977-980
- 3 陆文秀. 准分子激光性角膜手术学. 北京: 科学技术文献出版社 2000:114
- 4 Xu H, Liu S, Xia X, et al. Mitomycin C reduces haze for mation in

- rabbits after excimer laser photorefractive keratectomy. *J Refract Surg* 2001;17(3):342-349
- 5 刘京珍, 郭娟. 去上皮瓣的 Epi-LASIK 临床观察. *国际眼科杂志* 2008;8(5):973-974
- 6 陈兵, 王正英, 杨晓卫, 等. LASEK 手术并发症的预防和处理. *中国实用眼科杂志* 2003;21(11):861-863
- 7 Kremer I, Kaplan A, Novikov I, et al. Patterns of late corneal scarring after photorefractive keratotomy in high and severe myopia. *Ophthalmology* 1999;106(3):467-473
- 8 Cua IY, Pepose JS. Late corneal scarring after photorefractive keratectomy concurrent with the development of systemic lupus erythematosus. *J Cataract Refract Surg* 2002;18(6):750-752
- 9 Stojanovic A, Nitter TA. Correlation between ultraviolet radiation level and the incidence of late-onset corneal haze after photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg* 2001;27(3):404-410
- 10 Lin N, Yee SB, Mitra S, et al. Predication of corneal haze using an ablation depth/corneal thickness ratio after laser epithelial keratomileusis. *J Refract Surg* 2004;20(6):797-802
- 11 Majmudar PA, forstot SL, Dennis RF, et al. Topical mitomycin C for subepithelial fibrosis after refractive corneal surgery. *Ophthalmology* 2000;107(1):89-94
- 12 Vigo L, Scandola E, Carones F. Scraping and mitomycin C to treat haze and regression after photorefractive keratectomy for myopia. *J Cataract Refract Surg* 2003;19(4):449-454
- 13 Xu H, Liu S, Xia X, et al. Mitomycin C reduces haze formation in rabbits after excimer laser photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg* 2001;17(3):342-349
- 14 Muller LT, Candal EM, Epstein RJ, et al. Transepithelial phototherapeutic keratectomy/photorefractive keratectomy with adjunctive mitomycin-C for complicated LASIK flaps. *J Cataract Refract Surg* 2005;31(2):291-296
- 15 Solomon R, Donnenfeld Dupery HD. Photorefractive keratectomy with mitomycin C for the management of a LASIK flap complication following a penetrating keratoplasty. *Cornea* 2004;23(4):403-405
- 16 Jain S, McCally RL, Connolly PJ, et al. Mitomycin C reduces corneal light scattering after excimer keratectomy. *Cornea* 2001;20(1):45-49
- 17 谭业双, 刘磊, 李新宇. 丝裂霉素 C 在 LASEK 术中应用的临床研究. *眼外伤职业眼病杂志* 2008;30(4):289-292
- 18 Mirza MA, Qaz MAi, Pepose JS. Treatment of dense subepithelial corneal haze after laser-assisted subepithelial keratectomy. *J Cataract Refract Surg* 2004;30(3):709-714
- 19 Carones F, Vigo L, Ccandola E, et al. Evaluation of the prophylactic use of mitomycin-C to inhibit haze formation after photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg* 2002;28(12):2088-2095
- 20 Cambato C, Ghirlando AM, Oretto E, et al. Mitomycin C modulation of corneal wound healing after photorefractive keratectomy in highly myopic eyes. *Ophthalmology* 2005;112(2):208-218