DOI:10.16016/j.1000-5404.201512024

溴芬酸钠滴眼液应用于高度近视散光眼 SBK 术后的临床疗效观察

郎 敏,白 继,张国伟,陈开建,张 怡,阚秋霞,刘李娜 (400042 重庆,第三军医大学大坪医院野战外科研究所眼科)

[摘要] **目的** 评估高度近视散光眼患者行前弹力层下准分子激光原位角膜磨镶术(sub-bowman keratomileusis, SBK)后应用0.1%溴芬酸钠滴眼液的有效性、安全性和耐受性。**方法** 采用随机对照临床研究方法。收集2012年4月至2013年5月在本科拟行SBK手术的高度近视散光眼(-6.00 D≤等效球镜≤-10.00 D,散光≤-4.00 D)患者,采用随机数字表法分为试验组(37例,72眼)和对照组(36例,72眼)。试验组:术后前3 d用妥布霉素地塞米松眼液,每天4次,第4天换成溴芬酸钠滴眼液,每天2次,至术后1个月;对照组:术后前3 d用妥布霉素地塞米松眼液,每天4次,第4天换成氯替泼诺混悬滴眼液,每天2次,至术后1个月。比较2组患者术前及术后1 d、1周、1个月、3个月、6个月的裸眼视力、屈光状态、眼压及眼部症状等。**结果** 试验组和对照组术后1 d、1周、1个月、3个月、6个月裸眼视力达到术前最佳矫正视力的眼数差异无统计学意义($P>0.05$)。术前及术后1 d、1周、1个月、3个月及6个月,试验组与对照组2组间屈光状态比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。术前及术后1周试验组与对照组眼压差异无统计学意义($P>0.05$)。术后1、3、6个月平均眼压值试验组均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。试验组无停用溴芬酸钠,对照组中有6眼1个月随访时因激素性高眼压停用氯替泼诺混悬滴眼液并加用降眼压药物。**结论** 高度近视散光眼患者SBK术后应用溴芬酸钠安全、有效、耐受性好,能有效减少激素性高眼压的发生。

[关键词] 前弹力层下准分子激光原位角膜磨镶术;溴芬酸钠;糖皮质激素;屈光手术;眼压
[中图法分类号] R778.11;R969.4;R988.1 [文献标志码] A

Clinical efficacy of bromfenac sodium hydrate ophthalmic solution after sub-bowman keratomileusis for correction of high myopia and myopic astigmatism

Lang Min, Bai Ji, Zhang Guowei, Chen Kaijian, Zhang Yi, Kan Qiuxia, Liu Li'na (Department of Ophthalmology, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400042, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the clinical efficacy, safety and tolerability of 0.1% bromfenac sodium hydrate ophthalmic solution in myopia and astigmatism eyes after sub-bowman keratomileusis (SBK). **Methods** A randomized and controlled clinical study was employed. The patients undergoing SBK for high myopia and myopic astigmatism were enrolled in the study. The myopia degree was -6.00 D to -10.00 D, and the astigmatism degree was ≤ -4.00 D. The patients were randomly divided into the experiment group (bromfenac sodium, 72 eyes) and the control group (loteprednol, 72 eyes) with a random number table method. Both groups initially received tobramycin-dexamethasone 4 times a day for 3 d after SBK. Then the patients in the experiment group were given bromfenac sodium twice a day for 1 month, while the patients in the control group were given loteprednol twice a day for 1 month. Visual acuity, refraction, intraocular pressure (IOP) and corneal symptom were examined before SBK and in 1 d, 1 week, 1, 3 and 6 months after

[通信作者] 白 继,E-mail:baiji_liujing@163.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20160322.1500.011.html(2016-03-22)

SBK. **Results** There was no statistically significant difference in the visual acuity and refraction between the 2 groups postoperatively ($P>0.05$). There was no statistically significant difference in the IOP between the 2 groups in 1 week after SBK ($P>0.05$). The control group had higher IOP than the experiment group in 1, 3 and 6 months after SBK ($P<0.05$). All patients in the experiment group were no drug withdrawal. But 6 eyes in the control group were forced to guide drug withdrawal because of high IOP. **Conclusion** Bromfenac sodium has good safety, efficacy and tolerability to the patients undergoing SBK for correcting myopia and astigmatism, and can reduce the incidence of high IOP.

[**Key words**] sub-bowman keratomileusis; bromfenac sodium; glucocorticoid; refractive surgery; intraocular pressure

Corresponding author: Bai Ji, E-mail: baiji_liujing@163.com

前弹力层下准分子激光原位角膜磨镶术(sub-bowman keratomileusis, SBK)是改良的准分子激光(Laser-AssistedinSituKeratomileusis, LASIK)手术,是目前流行的矫正近视的屈光手术之一。因其可以制作更薄的角膜瓣,保留更厚的角膜基质,所以比传统的LASIK手术更安全、有效[1]。为减轻激光角膜屈光手术后的炎症反应,常规使用糖皮质激素类药物抗炎,但长期应用后可能引起许多药物副反应,如激素性高眼压[2]。我们前期研究证实准分子激光角膜屈光术后高眼压可能使角膜形态、像差以及屈光状态产生变化,导致视觉质量下降[3]。因此,对于高度近视散光患者行角膜屈光矫正术后更应慎用糖皮质激素,减少激素性高眼压及青光眼的发生。我们有必要寻求一种抗炎效果好,且副作用小的药物应用于屈光手术后。非甾体抗炎药能抑制前列腺素的合成,具有抗炎、镇痛等作用,在眼科的应用越来越广泛。0.1%溴芬酸钠滴眼液是一种新型的非甾体类抗炎药,眼局部用药效果好,副作用少,较少报道用于屈光手术后替代糖皮质激素药物的治疗。本研究评估溴芬酸钠用于高度近视散光眼SBK术后的有效性和安全性,以期为屈光手术后用非甾体类药物替代糖皮质激素药物治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2012年4月至2013年5月在本科行SBK手术且自愿参加本研究的高度近视散光眼患者。纳入标准:无SBK手术禁忌证,且能在术后规定时间完成随访;年龄≥18岁;球镜度数 -6.00 D ~ -10.00 D,散光度数≤ -4.00 D,角膜厚度≥500 μm,术前最佳矫正视力≥0.8。排除标准:青光眼、白内障、圆锥角膜、眼前节疾病,眼外伤及手术史,严重全身系统性疾病,孕妇及哺乳期妇女,正在服用非甾体类药物或者糖皮质激素类药物,术后1周复查校正眼压高于术前校正眼压5 mmHg的患者。本研究通过第三军医大学大坪医院野战外科研究所伦理委员会审查。纳入患者签署知情同意书。将纳入患者采用随机数字表法分为对照组和试验组,其中对照组36例72眼,包括男性15例30眼,女性21例42眼;试验组37例72眼,包括男性16例31眼,女性21例41眼。试验组与对照组术前裸眼视力、最佳矫正视力、屈光度数、眼压、角膜厚度等差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 手术方法

采用Allegretto鹰视Eye-Q准分子激光仪(Wavelight,美国Alcon公司)进行激光切削,角膜板层刀为One Use Plus(OUP-SBK)自动角膜板层刀(法国Moria公司)一次性刀头。角膜瓣厚度均设定为110 μm,角膜瓣蒂部位于鼻侧,切削区直径均设定为6.0 mm以上。手术由同一经验丰富的医师完成。

1.3 术后用药

试验组:术后前3 d用妥布霉素地塞米松眼液(美国Alcon公司,4次/d),第4天换成溴芬酸钠滴眼液(日本千寿,2次/d),用药至术后1个月;对照组:术后前3 d用妥布霉素地塞米松眼液(4次/d),第4天换成氯替泼诺混悬滴眼液(美国Bauah&Lomb公司,2次/d),用药至术后1个月。对术后随访发现高眼压的患者加用盐酸卡替洛尔滴眼液(中国大冢制药有限公司,2次/d)或联合酒石酸溴莫尼定滴眼液(美国Allergen公司,2次/d)降眼压治疗。2组患者除此不同外,在术前准备、术后用药等方面均相同。

1.4 观察指标

术前及术后1 d、1周、1个月、3个月、6个月对患者进行随访,观察患者裸眼视力、屈光状态、眼压及眼部症状等,均在上午9:00~9:30完成检查。患者均按时完成随访。采用标准对数视力表测量裸眼视力

(ncorrectedvisual acuity,UCVA)、术前最佳矫正视力(estcorrected visual acuity,BCVA,综合验光仪),电脑验光仪(ARK-510A,日本 Nidek 公司)测量眼屈光状态,记录球镜、柱镜。采用非接触眼压计(TX-F,日本 Canon 公司)测量眼压,在 Pentacam(德国 Oculus 公司)Kohlhaas 模式下校正术后眼压值,以高于术前 5 mmHg 为高眼压[4]。裂隙灯检查角膜愈合情况,是否出现角膜上皮下雾状混浊(haze)及弥漫性层间角膜炎(DLK)。每次随诊询问患者有无眼痛、异物感、烧灼感、视疲劳、干涩感等眼部症状。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件,对数据先行正态性和方差齐性检验,2 组屈光状态和眼压比较采用 2 组独立样本 t 检验,对 2 组术后裸眼视力达术前最佳矫正视力率的眼数分布差异行 χ^2 检验。检验水准取 $\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 手术前后 2 组视力比较

试验组和对照组术后 1 d、1 周、1 个月、3 个月、6 个月裸眼视力达到术前最佳矫正视力的眼数差异无统计学意义($P>0.05$,表 1)。术后各个时间点试验组达到术前最佳矫正视力率均高于对照组。术后 6 个月,试验组有 4 眼裸眼视力未达到术前最佳矫正视力,对照组有 8 眼裸眼视力未达到术前最佳矫正视力。2 组患者术后裸眼视力均达到术前预期矫正视力。

表 1 试验组和对照组手术后各时间点裸眼视力达到术前最佳矫正视力的眼数分布 [$n=72$,n(%)]

组别	1 d	1 周	1 个月	3 个月	6 个月
试验组	68(94.4)	68(94.4)	72(100.0)	70(97.2)	68(94.4)
对照组	65(90.3)	66(91.7)	69(95.8)	67(93.1)	64(88.9)

2.2 手术前后 2 组屈光状态比较

术前及术后 1 d、1 周、1 个月、3 个月、6 个月,试验组与对照组屈光状态差异无统计学意义($P>0.05$,表 2)。术后 6 个月,试验组与对照组等效球镜度数分别为(−0.30±0.53)、(−0.40±0.47)D,均在 ±1.00 D 以内。

2.3 手术前后 2 组眼压比较

术前及术后 1 周,试验组与对照组 2 组间眼压比较差异无统计学意义($P>0.05$),术后 1、3、6 个月试验组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$,表 3)。术后 1 个月对照组有 5 眼眼压高于术前5 mmHg,1 眼眼压高于术前 10 mmHg。对术后随访发现高眼压的患者停用氯替泼诺混悬滴眼液,加用降眼压药物治疗后 1 周复查眼压正常。

2.4 术后眼部体征

术后裂隙灯检查:试验组和对照组的角膜瓣对位准确,均未见角膜上皮下雾状混浊。术后 1 d 试验组有 2 眼Ⅰ级 DLK,对照组有 1 眼Ⅰ级 DLK,未特殊治疗,1 周复查炎症吸收。试验组 1 个月随访发现 3 眼角膜点染,患者无明显自觉症状,继续用玻璃酸钠滴眼液 4 次/d 后好转。

2.5 术后眼部症状及药物耐受性

试验组术后半个月有 5 眼滴用溴芬酸钠滴眼液后有轻微刺痛感,持续时间短,可忍受,无其他不适,裂隙灯检查双眼未见明显异常,继续用药至 1 个月。对照组术后 1 个月有 6 眼出现眼胀不适,检查发现眼压高,停用氯替泼诺混悬滴眼液,加用降眼压药物,1 周后复查眼压降至正常。2 组患者均有 4 眼出现轻度视疲劳和干眼,未特殊处理,继续用药至 1 个月复查症状好转。

表 2 试验组和对照组手术前后不同时间点屈光状态 [$n=72$, $(\bar{x}\pm s)$D]

组别	术前	术后 1 d	术后 1 周	术后 1 个月	术后 3 个月	术后 6 个月
试验组	−7.71±1.05	0.24±0.58	−0.01±0.50	−0.09±0.57	−0.16±0.05	−0.30±0.53
对照组	−8.00±1.25	0.64±2.18	0.13±0.43	−0.02±0.46	−0.27±0.47	−0.40±0.47

表 3 试验组和对照组手术前后不同时间点眼压比较 [$n=72$, $(\bar{x}\pm s)$mmHg]

组别	术前	术后 1 周	术后 1 个月	术后 3 个月	术后 6 个月
试验组	14.29±2.80	11.79±2.29	10.86±2.44[a]	9.92±1.95[a]	9.77±1.80[a]
对照组	14.56±3.16	12.58±2.84	11.80±3.15	10.68±2.52	10.52±2.23

a:$P<0.05$,与对照组比较

3 讨论

非甾体抗炎药通过抑制环氧酶,阻止前列腺素的生物合成及释放,阻止炎症介质对眼部刺激及损害,发挥较强的抗过敏、缓解瘙痒、消炎及止痛作用,且无皮质类固醇的不良反应。因此,其在眼科的应用日益受到重视。溴芬酸钠滴眼液是2-氨基-3-苯甲酰基苯乙酸类衍生物之一,是最有效的环氧合酶抑制剂[5]。主要用于外眼部及眼前节的炎症性疾病的对症治疗,如结膜炎、角膜溃疡、白内障手术后的炎症及疼痛等[6-8]。本研究将SBK术后局部使用溴芬酸钠和糖皮质激素药物的疗效进行比较,以期为屈光手术后用非甾体类药物替代糖皮质激素药物治疗提供依据。

3.1 溴芬酸钠可维持术后视力和屈光状态的稳定

试验组和对照组术后各个时间点裸眼视力达到术前最佳矫正视力的眼数及屈光状态差异均无统计学意义($P>0.05$)。2组患者均有术后随访裸眼视力未达到术前最佳矫正视力的患者,部分患者是由于高度近视术前设计欠矫。本研究小组前期观察到准分子激光角膜屈光术后高眼压可以引起角膜形态、像差以及屈光状态的改变,导致视觉质量下降[3]。本研究也观察到对照组有4眼术后眼压增高的患者存在这种变化。高度近视眼术后剩余的角膜组织少,强度变低,相同眼压下角膜更易发生形变[9],这可能是术后屈光回退的原因之一。Kamiya等[10]利用降眼压药物减少了术后屈光回退进一步证实了这一点。本研究中2组患者术后裸眼视力均达到术前预期矫正视力,患者术后6个月屈光度数均在±1.00 D内,说明SBK术后应用溴芬酸钠滴眼液可维持屈光状态的稳定。

3.2 溴芬酸钠无升高眼压作用

皮质类固醇虽然可以通过诱导磷脂酶A2抑制蛋白有效地控制花生四烯酸的释放,抑制前列腺素和白细胞三烯的生物合成,达到很好的抗炎作用,却有升高眼压的副作用。高度近视又是发生激素性高眼压的高危因素[11-12]。本研究选取高度近视散光眼,在术后1个月对照组有5眼眼压高于术前5 mmHg,1眼眼压高于术前10 mmHg,而试验组均没有发生高眼压。对照组术后1个月停用氯替泼诺混悬滴眼液,术后3、6个月的平均眼压仍然高于实验组,差异有统计学意义($P<0.05$),表明糖皮质激素升高眼压的作用会持续一段时间。机制可能与糖皮质激素诱导TIGR基因突变[13],小梁网流畅系数降低[14]及患者糖皮质激素受体多态性[15]有关。

本小组前期研究认为高眼压可以引起屈光术后角膜形态及屈光状态的改变[3],机制可能是因为高度近视眼眼球扩张后眼球壁变薄,巩膜胶原纤维和视神经筛板的改变使其对高眼压损害的抵抗力降低,高眼压可促进近视的发展[16]。因此,屈光手术后利用非甾体类抗炎药替代糖皮质激素药物可以减少激素性高眼压及激素性青光眼的发生,有利于近视患者术后屈光状态的稳定。

3.3 药物的眼表损害及耐受性

2组随访发现有角膜点染、刺痛感、视疲劳和干眼等情况,可能是药物本身引起的不适或者是滴眼液含有防腐剂苯扎氯铵引起的眼表毒性反应,如过敏反应、破坏泪膜脂质层以及降低泪膜稳定性[17]。本研究发现试验组和对照组患者术后无角膜上皮下雾状混浊和Ⅱ级以上DLK发生,角膜无水肿,愈合良好。试验组36例患者均未停用溴芬酸钠滴眼液,而对照组37例患者中有6例(6眼)因眼压高停用氯替泼诺混悬滴眼液。说明患者对溴芬酸钠滴眼液的耐受性较氯替泼诺滴眼液更好。

综上所述,本研究结果表明0.1%溴芬酸钠滴眼液在高度近视散光眼SBK术后控制炎症方面与氯替泼诺混悬滴眼液有着同样的功效,能有效地降低激素性高眼压的发生,患者对药物的耐受性更好。对于术前检查有高度近视、C/D偏大、激素敏感及术后随访不方便的近视患者,在屈光手术后应用溴芬酸钠滴眼液更为安全。对于溴芬酸钠滴眼液在屈光手术后替代糖皮质激素药物的远期疗效,还需进一步扩大样本量及延长随访观察。

参考文献:

[1] Slade S G. Thin-flap laser-assisted in situ keratomileusis[J]. Curr Opin Ophthalmol, 2008, 19(4): 325-329. DOI: 10.1097/ICU.0b013e328302cc77

[2] 张庆生, 王欣, 王忠海, 等. 氯替泼诺混悬滴眼液对准分子激光角膜屈光术后眼压的影响[J]. 中华实验眼科杂志, 2013, 31(6): 551-554. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2013.06.007

[3] 陈开建, 刘李娜, 白继, 等. 准分子激光角膜屈光手术后眼压升高对视觉质量的影响[J]. 中华眼视光学与视觉科学杂志, 2014, 16(1): 15-19. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-845X.2014.01.004

[4] 王秀青, 翟军印, 贺翔鸽, 等. 准分子激光角膜屈光术后皮质类固醇性高眼压临床相关因素分析[J]. 国际眼科杂志, 2007, 7(2): 429-431. DOI: 10.3969/j.issn.1672-

5123.2007.02.042

[5] 朱光辉, 王奇志, 蔡彩琴, 等. 非甾体类抗炎药在眼科中的应用研究进展[J]. 眼视光学杂志, 2009, 11(2): 157-160. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-845X.2009.02.022

[6] Uchio E, Itoh Y, Kadonosono K. Topical bromfenac sodium for long-term management of vernal keratoconjunctivitis[J]. Ophthalmologica, 2007, 221(3): 153-158. DOI: 10.1159/000099294

[7] Schechter B A, Trattler W. Efficacy and safety of bromfenac for the treatment of corneal ulcer pain[J]. Adv Ther, 2010, 27(10): 756-761. DOI: 10.1007/s12325-010-0066-x

[8] Donnenfeld E D, Holland E J, Stewart R H, *et al*. Bromfenac ophthalmic solution 0.09% (Xibrom) for postoperative ocular pain and inflammation[J]. Ophthalmology, 2007, 114(9): 1653-1662. DOI: 10.1016/j.ophtha.2006.12.029

[9] Jaycock P D, Lopo L, Ibrahim J, *et al*. Interferometric technique to measure biomechanical changes in the cornea induced by refractive surgery[J]. J Cataract Refract Surg, 2005, 31(1): 175-184. DOI: 10.1016/j.jcrs.2004.10.038

[10] Kamiya K, Aizawa D, Igarashi A, *et al*. Effects of antiglaucoma drugs on refractive outcomes in eyes with myopic regression after laser in situ keratomileusis[J]. Am J Ophthalmol, 2008, 145(2): 233-238.

[11] Kersey J P, Broadway D C. Corticosteroid-induced glaucoma: a review of the literature[J]. Eye (Lond), 2006, 20(4): 407-416. DOI: 10.1038/sj.eye.6701895

[12] Jones R 3rd, Rhee D J. Corticosteroid-induced ocular hypertension and glaucoma: a brief review and update of the literature[J]. Curr Opin Ophthalmol, 2006, 17(2): 163-167.

[13] 徐玲, 蔺云霞, 何伟. 激素性高眼压与 TIGR/MYOC 基因突变的关系[J]. 眼科新进展, 2011, 31(8): 737-741. DOI: 10.13389/j.cnki.rao.2011.08.014

[14] Kumar S, Shah S, Deutsch E R, *et al*. Triamcinolone acetonide decreases outflow facility in C57BL/6 mouse eyes[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013, 54(2): 1280-1287. DOI: 10.1167/iovs.12-11223

[15] Szabo V, Borgulya G, Filkom T, *et al*. The variant N363S of glucocorticoid receptor in steroid-induced ocular hypertension in Hungarian patients treated with photorefractive keratectomy[J]. Mol Vis, 2007, 13: 659-666.

[16] Zayats T, Yanovitch T, Creer R C, *et al*. Myocilin polymorphisms and high myopia in subjects of European origin[J]. Mol Vis, 2009, 15: 213-222.

[17] 陈曦, 刘美欣. 眼用制剂中防腐剂的研究应用进展[J]. 天津药学, 2013, 25(5): 54-59.

(**收稿**:2015-12-03;**修回**:2016-01-27)

(编辑 张 维)