临床研究 文章编号:0253-3626(2010)08-1245-03

重组人表皮生长因子对 Epi-lasik 手术后多种参数的影响

易 虹[1],裴文萱[1],熊海波[1],鲁 齐[2],葛卫洲[2]
(1.重庆市第三人民医院眼科,重庆 400010;2.成都康桥医院眼科,成都 610041)

【摘 要】目的:探讨重组人表皮生长因子(Recombinant human epidermal growth factor,rhEGF)对上皮瓣下激光角膜磨镶术(Epipolis laser in situ keratomileusis,Epi-lasik)手术的影响。方法:近视患者 200 例(396 眼)被随机分成两组,每组 100 例(对照组 198 眼,实验组 198 眼)。对照组于 Epi-lasik 术后常规使用非甾体消炎药、糖皮质激素、抗菌素和人工泪液滴眼剂,实验组在对照组用药基础上于术前 3 d 和术后 3 d 内加用 rhEGF 滴眼剂。分析对照组与实验组等效球镜、泪膜破膜时间(Breakup time of tear film,BUT)、角膜上皮下雾状混浊(Haze)发生率、术后上皮瓣的溶解率、上皮瓣溶解后的重新愈合时间、术后严重刺激症状发生率和术后 6 个月残余屈光度和视力。结果:Epi-lasik 术前患者等效球镜实验组(-7.683 ± 2.335D)与对照组(-7.450 ± 1.865D)无组间差异($P>0.05$),术前 BUT 实验组(10.58 ± 1.17s)与对照组(10.43 ± 1.08s)无组间差异($P>0.05$)。Epi-lasik 术后 3 d BUT 实验组(12.21 ± 1.43s)与对照组(10.43 ± 1.08s)相比显著性延长($P<0.01$);术后 6 月内 Haze 的发生率实验组(12%)与对照组(33%)相比显著性减少($P<0.01$);术后上皮瓣的溶解率实验组(78%)与对照组(83%)间的差异无统计学意义($P>0.05$),而上皮瓣溶解后的重新愈合时间实验组(4.58 ± 0.684D)与对照组(6.50 ± 1.941D)相比显著性缩短($P<0.01$);术后严重刺激症状发生率实验组(0%)与对照组(25%)相比显著性减少($P<0.01$);术后 6 个月残余屈光度在实验组(-0.06 ± 0.37D)与对照组(-0.12 ± 0.51D)间的差异无统计学意义($P>0.05$),而术后 6 个月视力≥4.9 的比例实验组(96.5%)与对照组(90.5%)相比明显升高($P<0.05$)。结论:术前术后应用 rhEGF 可明显提高 BUT,缩短上皮瓣溶解后的重新愈合时间和减轻疼痛以及 Haze 的形成,且不引起回退加重,对术后发生的上皮瓣溶解无影响。

【关键词】泪膜;重组人表皮生长因子;Epi-lasik
【中国图书分类法分类号】R778 【文献标识码】A 【收稿日期】2009-03-30

The impact of recombinant human epidermal growth factor on a number of parameters after Epi-lasik surgery

YI Hong, et al
(*Department of Ophthalmology, the Third People's Hospital*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the impact of recombinant human epidermal growth factor (rhEGF) on a number of parameters following Epi-lasik surgery. *Methods*: Two hundreds cases with myopia (396 eyes) were randomly divided into two groups: 100 cases in both groups. Epi-lasik was performed on these patients. Patients receiving non-steroid, corticosteroid, antibiotic and artificial-tears eye drops following Epi-lasik were categorized into control groups. Patients receiving rhEGF eye drops 3 days before and after Epi-lasik in combination with postoperative non-steroid, corticosteroid, antibiotic and artificial-tears eye drops were categorized into rhEGF group. Breakup time of tear film (BUT) was evaluated before and after the operation. Haze development, the rate of the flap melting, healing time of melted flap, postoperative irritation, residual refractive error and visual acuity were evaluated after the operation. *Results*: There was no difference between control group and rhEGF group concerning the preoperative spherical equivalent, preoperative BUT, the rate of postoperative flap melting, residual refractive error 6 months after Epi-lasik. However, there was significant difference between control group and rhEGF group as regard the following parameters: postoperative BUT, control group, 10.43 ± 1.08 s, rhEGF group 12.21 ± 1.43 s, $P<0.01$; Haze rate: control group, 33%, rhEGF group, 12%, $P<0.01$; healing time of melted flap: control group, 6.50 ± 1.941D, rhEGF group, 4.58 ± 0.684D, $P<0.01$; postoperative severe irritation: control group, 25%, rhEGF group 0%, $P<0.01$; visual acuity 6 months after Epi-lasik, control group ≥4.9, 90.5%, rhEGF group≥4.9, 96.5%, $P<0.05$. *Conclusion*: Instillation of rhEGF could greatly improve the prognosis of the patients after Epi-lasik.

【Key words】Tear film; Recombinant human epidermal growth factor; Epi-lasik

作者介绍:易 虹(1963-),男,副主任医师,
研究方向:屈光手术与白内障。

自从微型上皮刀法准分子激光上皮瓣下角膜原位磨镶术(Epipolis laser in situ keratomileusis,Epi-lasik)发明与应用以来,其疗效一直存在争议[1],尤其是上皮瓣溶解、严重的术后疼痛、角膜上皮下雾状混浊(Haze)等。重组人表皮生长因子(Recombinant human epidermal growth factor,rhEGF)已应用于多个医学及美容领域,以加速创面肉芽组织的生成和上皮细胞的增殖,从而缩短创面的愈合时间,提高创面修复质量。但有关其对 Epi-lasik 术后所出现的上述并发症有无预防和治疗作用仍不清楚。为此,我们从术前应用 rhEGF 着手,将 2008 年 6 月至 2009 年 6 月期间,资料完整,随访时间在 6 个月以上的 Epi-lasik 患者的资料,进行分组对比,以确定 rhEGF 对 Epi-lasik 术后各种参数的影响。

1 材料与方法

1.1 材料

共 200 例(396 眼),平均年龄(30.95 ± 7.69)岁,术前平均近视等效球镜 -7.605 ± 2.255D。男 89 例,女 111 例,均成功实施了 Epi-lasik,无手术并发症,随访时间在 6 个月以上。

1.2 分组方法

以上病例被随机分成两组各 100 例(198 眼),即对照组(术后常规点用非甾体抗抗炎药、糖皮质激素、抗菌素、人工泪液)和实验组(在对照组用药基础上于术前 3 d 及术后 3 d 内加用 rhEGF 滴眼剂)。

1.3 用药

对照组用药:迪非、典必舒、托百士、倍然滴眼液。实验组用药:术前 3 d 及术后 3 d 内加用 rhEGF 滴眼剂,每日 3 次。

1.4 手术方法

表麻下使用无锡康宁公司生产的 KM-5000 型旋转式上皮刀制作上皮瓣,所有患者均成功制作,无游离、不全或基质瓣。"鹰视"准分子激光常规切削。术毕加盖强生绷带式接触镜 3~5 d,裂隙灯下上皮完全愈合即取镜。

1.5 测量所有患者术前 3 d 等效球镜及泪膜破膜时间(Breakup time of tear film,BUT),观察术后 3 d BUT,观察随访术后 6 个月以下指标:Haze 发生率、上皮瓣的溶解率、溶解后上皮瓣重新愈合的时间、残余屈光度、严重刺激症状(较严重的疼痛、流泪,导致睁眼困难)发生率和视力。

1.6 统计学方法

定量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 差表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验;二分类定性资料以率表示,2 组间比较采用卡方检验;$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术前指标观察

对照组术前等效球镜为 -7.450 ± 1.865D,实验组术前等效球镜为 -7.683 ± 2.335D,2 组的差异无统计学意义($P>0.05$);对照组患者术前 3 d BUT 为 10.43 ± 1.08s,实验组患者术前 3 d BUT 为 10.58 ± 1.17s,2 组的差异无统计学意义($P>0.05$);说明对照组患者与实验组患者在 Epi-lasik 术前的平均屈光度相当并且泪膜稳定性相似,患者随机分组合理。

2.2 术后指标观察

对 rhEGF 实验组患者与对照组患者 Epi-lasik 术后各种参数指标进行观察,术后 3 d BUT、术后 6 月内 Haze 发生率、术后严重刺激症状发生率、上皮瓣溶解后的重新愈合时间、术后 6 个月视力≥4.9 的比例这 5 项参数指标在两组间的差异有统计学意义($P<0.01$,$P<0.01$,$P<0.01$,$P<0.01$,$P<0.05$)(表 1),即实验组术后 3 d BUT 与对照组相比显著性延长,实验组术后 6 月内 Haze 的发生率及术后严重刺激症状发生率与对照组相比显著性减少,实验组上皮瓣溶解后的重新愈合时间与对照组相比显著性缩短,实验组术后 6 个月视力≥4.9 的比例与对照组相比明显升高。术后上皮瓣的溶解率及术后 6 个月残余屈光度 2 项参数指标在两组间的差异无统计学意义($P>0.05$)(表 1),说明实验组与对照组的上皮瓣溶解率与术后 6 个月残余屈光度相似。

3 讨 论

Epi-lasik 手术是以机械的方式制作角膜上皮瓣,与普通准分子激光原位角膜磨镶术(Lasik)和准分子激光上皮瓣下角膜磨镶术(Laser subepithelial keratomileusis,Lasek)相比,其优势在于节约角膜厚度、避免上皮细胞瓣下植入[3]的同时杜

表 1 rhEGF 实验组与对照组患者 Epi-lasik 术后各种参数比较

	实验组(100 例)	对照组 (100 例)
术后 3 d BUT(s)	12.21 ± 1.43**	10.43 ± 1.08
Haze 发生率(%)	12%**	33%
术后上皮瓣的溶解率(%)	78%	83%
上皮瓣溶解后的重新愈合时间(d)	4.58 ± 0.68**	6.50 ± 1.94
术后严重刺激症状发生率(%)	0**	25%
术后 6 个月残余屈光度(D)	-0.06 ± 0.37	-0.12 ± 0.51
术后 6 个月视力≥4.9(%)	96.50%*	90.50%

注:*$P<0.05$;**$P<0.01$

绝了因酒精浸泡引起的毒副作用,并且有研究发现表层切削术后的视觉质量也优于基质切削术[4]。虽然由于 Epi-lasik 制作的上皮瓣基底膜较为完整,术后刺激症状轻,Haze 的发生率较低[5],但实际上仍有一定比例的上皮瓣的水肿溶解、疼痛等刺激症状、Haze 形成等并发症的存在[6,7],在一定程度上影响了手术效果和患者满意度,临床工作者一直在探索更为有效且安全简便易行的手段来降低这些术后并发症的发生。

RhEGF 被证实能增加上皮细胞活性,缩短创面愈合时间,促进胞外基质合成,调节胶原的降解及更新,预防和减少疤痕形成,提高创面修复质量,且具有抗炎镇痛的作用[8],临床诊疗中 rhEGF 已被应用于皮肤创伤修复治疗。在眼科领域,rhEGF 已被证实可以有效地促进缺损角膜上皮细胞的分化与增殖,促进角膜上皮的修复[9],同时可以调节和改善泪膜的分布[10],正逐渐被应用于眼表疾病的治疗[11,12]。本研究通过对接受 Epi-lasik 手术的患者进行多种参数的随访比较,发现术前及术后加用 rhEGF 滴眼剂可以极大地改善术后效果。实验组术后 3 d BUT 与对照组相比显著性延长,说明 rhEGF 有效地保护了泪膜功能,避免了术后可能引起的眼睛干涩不适,并且泪膜的稳定对角膜上皮的修复也起到了良好的保护作用。一般认为 Haze 的形成主要是由于角膜创伤后其深层的修复程度超过角膜表面上皮的修复过程而造成的,根据这一机制,rhEGF 有可能通过提高角膜上皮的修复能力一方面促进角膜屈光手术术后上皮瓣的愈合,一方面有可能大大减少 Haze 等并发症的发生,本研究结果证实了这一推断,实验组与对照组相比,术后 6 月内 Haze 的发生率显著性减少,术后上皮瓣溶解后的重新愈合时间也明显缩短,眼部刺激症状明显减轻,不但不影响术后屈光度的回退,并且使术后 6 个月的矫正视力满意度更好,提高了 Epi-lasik 术后的视觉质量。但是,本研究结果提示术前及术后 rhEGF 的应用并不能有效改变 Epi-lasik 术后发生的上皮瓣溶解,这说明 Epi-lasik 术后的上皮愈合除了受到角膜上皮修复能力的影响外还可能受到其它因素的影响,其具体机制有待进一步探讨。

总之,本研究发现在 Epi-lasik 手术术前及术后加用 rhEGF 滴眼液使术后多种参数得到了明显改善,减少减轻了术后并发症,提高了患者术后的视觉质量,说明将具有促进角膜上皮修复功能的 rhEGF 滴眼液作为 Epi-lasik 的术前及术后用药有助于提高手术效果和满意度,提示了 rhEGF 对 Epi-lasik 手术乃至其它角膜屈光手术的开展具有良好的临床价值及应用前景。

参 考 文 献

[1] Pallikaris I G, Katsanevaki V J, Kalyvianaki M I, et al. Advances in subepithelial excimer refractive surgery techniques: Epi-LASIK [J]. Curr Opin Ophthalmol, 2003, 14(4): 207-212.

[2] Pallikaris I G, Kalyvianaki M I, Katsanevaki V J, et al. Epi-LASIK: preliminary clinical results of an alternative surface ablation procedure [J]. J Cataract Refract Surg, 2005, 31(5): 879-885.

[3] Walker M B, Wilson S E. Lower intraoperative flap complication rate with the Hansatome microkeratome compared to the automated corneal shaper[J]. J Refract Surg, 2000, 16(1): 79-82.

[4] Scerrati E. Laser in situ keratomileusis vs laser epithelial keratomileusis(LASIK vs LASEK) [J]. J Refract Surg, 2001, 17: S219-S221.

[5] 褚仁远,戴睛辉.角膜瓣的种类对准分子激光屈光矫正手术的影响[J].眼科, 2005, 14(6): S43-45.

[6] Tychsen L, Packwood E, Berdy G. Correction of large amblyopiogenic refractive errors in children using the excimer laser[J]. J AAPOS, 2005, 9(3): 224-233.

[7] 顾丽琼, 廉井财. Lasek 和 Epi-LASIK 研究进展[J].国际眼科纵览, 2006, 2: 152-154.

[8] 徐志南,陈秋东,许永兴,等.人表皮生长因子及其在化妆品中的应用[J].日用化学工业, 2002, 32(5): 38-40.

[9] 林跃生,王敏华,陈家祺,等. 重组人表皮生长因子促进角膜上皮损伤修复的研究[J].中国实用眼科杂志, 2000, 18(11): 700-704.

[10] 张 静,亓晓琳,史伟云,等. 重组人表皮生长因子促进动物角膜上皮修复的作用[J].国际眼科杂志, 2009, (9)9: 1660-1664.

[11] 张立华,鲍玉洲.表皮生长因子促角膜损伤修复的研究进展[J].国外医学.眼科学分册, 2004, 28(3): 168-171.

[12] 郑 玲,王新梅,唐 伟. PRK 与 LASK 术后角膜愈合机制比较分析及基因重组表皮生长因子在屈光手术中的应用效果初探[J].伤残医学杂志, 2004, 12(4): 17-21.

(责任编辑:关蕴良)