

小牛血去蛋白提取物眼用凝胶对准分子激光手术后角膜知觉的影响

李凯 周行涛 牛凌凌

【摘要】 目的 探讨小牛血去蛋白提取物眼用凝胶对准分子激光原位角膜磨镶术(LASIK)和准分子激光上皮下角膜切削术(LASEK)后角膜中央知觉(CCC)的影响。方法 选取接受LASEK或LASIK手术治疗的近视患者49例(97眼),男19例(37眼),女30例(60眼)。年龄19~40岁,平均(25.4±6.2)岁;球镜屈光度-1.5~-12.5 D,平均(-6.76±2.53)D;柱镜0~-3.00 D,平均(-0.87±0.56)D。随机分为4组:LASEK小牛血去蛋白提取物眼用凝胶治疗组(24眼)、LASEK未使用小牛血去蛋白提取物眼用凝胶对照组(22眼)、LASIK小牛血去蛋白提取物眼用凝胶治疗组(26眼)、LASIK未使用小牛血去蛋白提取物眼用凝胶对照组(25眼)。各组的年龄、屈光度差异无统计学意义,具有可比性。4组术后常规使用0.1%氟美童滴眼液,治疗组术后第1天开始使用小牛血去蛋白提取物眼用凝胶,每日3次,使用3个月。观察术前与术后第1个月、第3个月的角膜中央知觉,采用Cochet & Bonnet触觉测试仪进行测量。采用SPSS 11.0统计软件对所得数据进行独立样本 t 检验和配对 t 检验。结果 两种手术后角膜中央知觉均有不同程度的下降。LASIK术后1个月,小牛血去蛋白提取物眼用凝胶治疗组角膜中央知觉的减少小于对照组,两组差异有统计学意义($t=2.25, P<0.05$);术后3个月,两组角膜中央知觉较术后1个月有所恢复,但仍未恢复到术前水平,两组差异无统计学意义($t=2.01, P>0.05$)。LASEK术后1个月,小牛血去蛋白提取物眼用凝胶治疗组角膜中央知觉的减少小于对照组,两组差异有统计学意义($t=3.54, P<0.01$);术后3个月,治疗组和对照组角膜中央知觉较术后1个月有所恢复,但仍未恢复到术前水平,两组差异无统计学意义($t=1.79, P>0.05$)。结论 LASIK和LASEK手术均影响角膜中央知觉,术后早期使用小牛血去蛋白提取物眼用凝胶者角膜知觉恢复明显优于未使用者。

【关键词】 小牛血去蛋白提取物眼用凝胶; 角膜知觉; 角膜磨镶术,激光原位; 角膜切削术,上皮,激光

Effects of deproteinized calfblood extract eye gel on corneal sensitivity after LASIK and LASEK Li Kai*, ZHOU Xing-tao, NIU Ling-ling. * Department of Ophthalmology, Jiangsu Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, China

Corresponding author: ZHOU Xing-tao, Email: jitung0512@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the effects of deproteinized calfblood extract eye gel on central corneal sensitivity (CCC) after LASIK and LASEK. Methods Ninety seven eyes with myopia [-1.5 to -12.5 D, mean (-6.76±2.53)D] underwent LASIK or LASEK were divided into four groups: the first group was given deproteinized calfblood extract eye gel after LASEK, the second group was not given deproteinized calfblood extract eye gel after LASEK, the third group was given deproteinized calfblood extract eye gel after LASIK, the fourth group was not given deproteinized calfblood extract eye gel after LASIK. There were no difference in age and refraction of each group. Flurometholone was routine used after surgery among four groups, and deproteinized calfblood extract eye gel was used at the first day of postoperation in the treatment group, three times a day, for three months. CCC were observed preoperatively and 1 months and 3 months postoperatively. The obtained data were analyzed with independent samples t test and paired t test of SPSS 11.0 statistical software. Results CCC were reduced in the early period time after LASIK and LASEK. At 1 month

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-845X.2010.01.006

作者单位:210019 江苏 南京,江苏省中医院眼科(李凯);200031 上海,复旦大学附属眼耳鼻喉科医院眼科(周行涛、牛凌凌)

通信作者:周行涛,Email:jitung0512@163.com

万方数据

postoperatively, CCC sensation with deproteinized calfblood extract eye gel treatment was better than that without deproteinized calfblood extract eye gel treatment after LASIK, there was significant difference between two groups ($t=2.25, P<0.05$). At 3 month postoperatively, CCC sensation of two groups didn't recover, there was no difference between two groups ($t=2.01, P>0.05$). At 1 month postoperatively, CCC sensation with deproteinized calfblood extract eye gel treatment was better than that without deproteinized calfblood extract eye gel treatment after LASEK, there was significant difference between two groups ($t=3.54, P<0.01$). At 3 month postoperatively, CCC sensation of two groups didn't recover, there was no difference between two groups ($t=1.79, P>0.05$). **Conclusion** In the early period after LASIK and LASEK, deproteinized calfblood extract eye gel can accelerate the recovery of CCC.

【Key words】 Corneal sensation; Deproteinized calfblood extract eye gel; Keratomileusis, laser in situ; Keratectomy, subepithelial, laser-assisted

准分子激光角膜原位磨镶术(laser in situ keratomileusis, LASIK)和准分子激光上皮下角膜切削术(laser-assisted subepithelial keratectomy, LASEK)是治疗近视眼的有效方法,因其稳定、安全且疗效可预测,被众多医生和患者所接受。目前,人们越来越关注准分子激光手术所带来的术后并发症,其中包括角膜神经被切断及由此带来的并发症——营养性角膜上皮病变^[1]。小牛血去蛋白提取物眼用凝胶是从健康小牛血清中提取的、不含蛋白质的低分子生物活性物质,这些物质包括多种成分,由于彼此间存在天然配比,因而显示出极强的促细胞生长、再生能力。我们考虑在准分子激光术后早期使用小牛血去蛋白提取物眼用凝胶是否可以促进角膜神经的生长和角膜知觉的恢复,为此我们对 LASIK 和 LASEK 术后患者使用小牛血去蛋白提取物眼用凝胶,随访 3 个月,对其角膜知觉的恢复情况进行研究。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2009 年 1 月至 3 月在复旦大学附属眼耳鼻喉科医院行 LASIK 和 LASEK 手术的患者 49 例(97 眼)。男 19 例(37 眼),女 30 例(60 眼)。年龄 19~40 岁,平均(25.4±6.2)岁;球镜屈光度-1.5~-12.5 D,平均(-6.76±2.53)D;柱镜屈光度 0~-3.00 D,平均(-0.87±0.56)D。随机分为 4 组:LASEK 小牛血去蛋白提取物眼用凝胶组、LASEK 未使用小牛血去蛋白提取物眼用凝胶对照组、LASIK 小牛血去蛋白提取物眼用凝胶组和 LASIK 未使用小牛血去蛋白提取物眼用凝胶对照组。各组基本资料见表 1。病例选取标准:①无角膜接触镜配戴史或已停戴 1 个月以上。②屈光度稳定 2 年以上。③没用过影响泪液分泌及泪膜稳定性的药物(抗青光眼药物、皮质类固醇药物等)。④术前排除眼科其他疾病,如圆锥角膜、慢

表 1 术前各组的性别、年龄、屈光度等资料

组别	眼数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	球镜屈 光度(D)	柱镜屈 光度(D)	
LASIK	小牛血去蛋白提 取物眼用凝胶组	26	10/16	25.4± 6.6	-8.32± 2.20	-0.83± 0.50
	对照组	25	8/17	24.3± 6.6	-8.01± 1.96	-1.08± 0.53
	小牛血去蛋白提 取物眼用凝胶组	24	12/12	25.1± 5.2	-4.82± 1.58	-0.86± 0.65
LASEK	对照组	22	7/15	25.8± 6.1	-5.74± 2.13	-0.75± 0.64

性泪囊炎、病毒性角膜炎活动期、青光眼、视网膜病变及视神经病变。⑤排除全身结缔组织疾病及自身免疫性疾病。

1.2 方法

1.2.1 术前检查和术后检查 常规检查包括裸眼视力、矫正视力、主客观验光、裂隙灯眼前节检查、三面镜检查眼底、角膜地形图、角膜测厚以及眼压测量等。特殊检查包括角膜知觉检查。

角膜知觉检查方法:采用法国 Luneau SA 公司的 Cochet & Bonnet 触觉测试仪测量术眼的角膜中央知觉。该仪器应用一根总长 60 mm、可调控长度的尼龙丝进行检测。检测在裂隙灯显微镜下进行,用纤维末梢接触角膜中央,检查者用肉眼看到纤维弯曲,被检者感觉到角膜有异物感为阳性。在检查时从最长长度开始,每次递减 5 mm,直到患者有阳性反应为止,重复 3 次,取平均值。所有检查均由同一名检查者完成。

1.2.2 手术仪器和方法 ①德国蔡司公司生产的 MEL80 准分子激光机。②法国 Moria 公司的旋转微型 90 角膜刀制作角膜瓣,角膜瓣蒂位于上方。负压吸引环手柄上的停止器恒定置于“7.5”或“8”刻度,所获得角膜瓣蒂的宽度约 5~6 mm,根据角膜曲率选择适宜的负压吸引环,所获得的角膜瓣直径

>8.5 mm。手术方法按常规操作。

1.2.3 术后用药及随访 LASIK 术后;0.1%氟美童滴眼液第1周每天4次,以后每周递减1次,共滴4周后停药。LASEK 术后戴角膜接触镜1周,使用0.1%氟美童滴眼液,根据术前屈光度数决定点用时间,逐渐减量,使用3~4个月。小牛血去蛋白提取物眼用凝胶术后第1天开始使用小牛血去蛋白提取物眼用凝胶,每日3次,使用3个月。所有患者于术后第1个月、第3个月随访检查。

1.3 统计学方法

所有数据应用 SPSS 11.0 统计软件包进行分析,组间均数比较采用独立样本 *t* 检验,组内均数比较采用配对 *t* 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 LASIK 手术前后角膜中央知觉比较

小牛血去蛋白提取物眼用凝胶组平均激光切削深度(134.9 ± 24.0) μm ,对照组为(142.4 ± 18.6) μm ,两组差异无统计学意义($t=-1.09, P=0.28$)。LASIK 手术对角膜知觉影响最大的因素是角膜瓣厚度和准分子激光切削深度,本研究中小牛血去蛋白提取物眼用凝胶治疗组和对照组切削量差异无统计学意义,且两组均使用同种板层刀和刀片,故两组角膜瓣厚度差异不大,说明了两组具有可比性。

LASIK 手术前后角膜中央知觉变化见表2。LASIK 术后1个月,小牛血去蛋白提取物眼用凝胶治疗组角膜中央知觉的减少小于对照组,两组差异有统计学意义($t=2.25, P<0.05$);术后3个月,两组角膜中央知觉较术后1个月有所恢复,但仍未恢复到术前水平,两组差异无统计学意义($t=2.01, P>0.05$)。两组手术前后自身比较:术后1个月,两组角膜中央知觉与术前相比均减退,差异有显著统计学意义($P<0.01$);术后3个月较1个月时角膜中央知觉有所恢复,但与术前相比差异仍有显著统计学意义($P<0.01$)。

表2 LASIK 组手术前后角膜中央知觉比较

组别	例数	术前	术后1个月	术后3个月
小牛血去蛋白提取物眼用凝胶组	26	5.68 \pm 0.74	3.33 \pm 1.52 ^b	4.20 \pm 1.65 ^b
对照组	25	5.79 \pm 0.53	2.26 \pm 1.47 ^b	3.15 \pm 1.62 ^b
<i>t</i> 值	-	-0.53	2.25	2.01
<i>P</i> 值	-	0.60	0.03	0.52

注:与术前比较:^b $P<0.01$

2.2 LASEK 手术前后角膜中央知觉比较

LASEK 小牛血去蛋白提取物眼用凝胶组平均激光切削深度(97.2 ± 19.9) μm ,对照组为($98.4\pm$

18.8) μm ,两组差异无统计学意义($t=-0.17, P=0.85$)。因 LASEK 手术对角膜知觉影响最大的因素是准分子激光切削深度,而本研究中两组的角膜组织切削量差异无统计学意义,说明两组具有可比性。

LASEK 手术前后角膜中央知觉变化见表3。术后1个月,小牛血去蛋白提取物眼用凝胶治疗组角膜中央知觉的减少小于对照组,两组差异有显著统计学意义($t=3.54, P<0.01$);术后3个月,治疗组和对照组角膜中央知觉较术后1个月有所恢复,但仍未恢复到术前水平,两组差异无统计学意义($t=1.79, P>0.05$)。两组手术前后自身比较:术后1个月,两组角膜中央知觉与术前相比均减退,差异有显著统计学意义($P<0.01$);术后3个月较1个月时角膜中央知觉有所恢复,但与术前相比差异仍有统计学意义($P<0.01$)。

表3 LASEK 组手术前后角膜中央知觉比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	术前	术后1个月	术后3个月
小牛血去蛋白提取物眼用凝胶组	24	5.91 \pm 0.27	4.83 \pm 1.00 ^b	5.47 \pm 0.51 ^b
对照组	22	5.85 \pm 0.34	3.62 \pm 1.38 ^b	5.18 \pm 0.61 ^b
<i>t</i> 值	-	0.60	3.54	1.79
<i>P</i> 值	-	0.55	0.001	0.08

注:与术前比较:^b $P<0.01$

3 讨论

角膜神经由三叉神经眼支的睫状长神经供应。睫状长神经从角膜缘处,主要在3点和9点处的角膜基质的中间层穿入角膜,在基质内的神经不断分级早放射状走行,多次分级后的神经纤维穿过前弹力层后在上皮基底膜形成神经丛,称为上皮基底膜神经丛。从基底膜神经丛发出的神经纤维呈串珠状分支穿行于上皮细胞之间,成为神经末梢,即角膜感觉感受器。角膜知觉下降会影响保护性眨眼反射,降低角膜上皮的有丝分裂率,延缓角膜上皮愈合,并和泪液分泌量下降有关,所有这些均会导致严重并发症^[2]。国内外很多研究都已经证实,准分子激光手术早期泪膜稳定性下降的主要原因之一是由于其角膜中央知觉的减退,分析可能是由于手术过程中对角膜感觉神经的损伤而造成的。准分子激光手术与角膜神经的损伤密切相关,神经损伤的程度和表现与手术类型有一定的关系。

LASIK 手术通过制作了包括上皮层、前弹力层及浅基质的角膜瓣,然后在其下的基质层进行激光切削。LASIK 术中制作角膜瓣的过程损伤了角膜基质中的大量神经干。Nejima 等^[3]用共焦激光扫描

仪比较 PRK 和 LASIK 术后角膜神经的再生情况, 结果表明, PRK 术后 6~8 个月其上皮下神经可完全再生, 而 LASIK 则需要 12 个月。Lee 等^[4]报道 LASIK 术后 1 年其角膜瓣中的神经纤维从还没有恢复到术前的 1/2。Perez-Santonja 等^[5]报道 LASIK 术后 6 个月角膜感觉才能恢复, 而 PRK 组只需 3 个月。由此可见, LASIK 术后神经的重建时间较长。综合关于 LASIK 术后角膜知觉恢复的文献报道, 大部分学者认为 LASIK 对角膜知觉影响很大, 术后角膜知觉恢复较慢, 至少 6 个月以上才能恢复。本研究结果显示, LASIK 术后 1 个月角膜知觉大幅下降, 3 个月时与术前相比仍有显著差异。但在术后 1 个月时, 使用小牛血去蛋白提取物眼用凝胶治疗组角膜中央知觉大于对照组, 差异有统计学意义, 说明 LASIK 术后早期使用小牛血去蛋白提取物眼用凝胶可以促进角膜知觉的恢复。

LASEK 手术是用乙醇浸泡制作一个带蒂的上皮瓣, 然后在浅基质层进行激光切削, 上皮瓣复位。LASEK 手术是 PRK 手术的一个改良, 它的优点是对角膜神经的损伤明显小于 LASIK。Horwath-Winter 等^[6]报道 LASEK 术后早期角膜知觉虽然降低, 但程度较轻, 术后 3 个月可恢复至术前水平。赵立全等^[7]也报道 LASEK 术后 3 个月时角膜知觉已恢复至术前水平。Wu 等^[8]研究发现, 中、低度数近视患者的角膜知觉在 LASEK 手术 3 个月后可恢复正常, 而高度近视组手术后 6 个月才恢复。本研究结果显示, LASEK 术后角膜知觉下降小于 LASIK 手术, 术后 3 个月时 LASEK 组角膜知觉均值已明显接近术前水平, 与文献报道一致。LASEK 术后两组角膜中央知觉都出现下降, 但在术后 1 个月时, 小牛血去蛋白提取物眼用凝胶治疗组角膜中央知觉大于对照组, 差异有统计学意义, 说明 LASEK 术后早期使用小牛血去蛋白提取物眼用凝胶可以促进角膜知觉的恢复。

通过上述数据的分析, 我们可以得知 LASIK 和 LASEK 术后早期使用小牛血去蛋白提取物眼用凝胶可以促进角膜知觉的恢复。小牛血去蛋白提取物眼用凝胶是从健康而发育旺盛的小牛血液透析液中提取的不含蛋白的低分子活性物质。研究表明, 小牛

血去蛋白提取物是一种细胞呼吸激活剂, 分子量分布在 250~700 之间, 主要含有小分子多肽、氨基酸、核苷糖及有机物。氨基酸、核苷酸的主要作用是增强细胞对氧和葡萄糖的摄取, 增强三磷酸腺苷的合成, 促进营养物质的运送, 促进组织的修复和再生; 糖化物可以改善组织营养, 刺激细胞再生, 加速组织修复。这些作用都是有利于角膜上皮和神经修复的。我们研究的结果显示, 在 LASIK 和 LASEK 术后使用小牛血去蛋白提取物眼用凝胶后, 患者角膜知觉恢复明显优于未使用者, 这正说明了小牛血去蛋白提取物眼用凝胶对于角膜神经和上皮的促生长作用。

由于我们目前仅观察了术后 3 个月的时间, 对于 LASIK 和 LASEK 术后角膜知觉何时能完全恢复, 我们期待着后面的随访观察。

参考文献:

- [1] Wilson SE, Ambrosio R. Laser in situ keratomileusis-induced neurotrophic epitheliopathy. *Am J Ophthalmol*, 2001, 132:405-406.
- [2] Martin XY, Safran AB. Corneal hypoesthesia. *Surv Ophthalmol*, 1988, 33:28-40.
- [3] Nejima R, Miyata K, Tanabe T, et al. Corneal barrier function, tear film stability, and corneal sensation after photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis. *Am J Ophthalmol*, 2005, 139:64-71.
- [4] Lee BH, McLaren JW, Erie JC, et al. Reinnervation in the cornea after LASIK. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2002, 43:3660-3664.
- [5] Perez-Santonja JJ, Sakla HF, Cardona C, et al. Corneal sensitivity after photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis for low myopia. *Am J Ophthalmol*, 1999, 127:497-504.
- [6] Horwath-Winter J, Vidic B, Schwantzer G. Early changes in corneal sensation, ocular surface integrity, and tear-film function after laser-assisted subepithelial keratectomy. *J Cataract Refract Surg*, 2004, 30 :2316-2321.
- [7] 赵立全, 朱焯, 马晓晔, 等. 准分子激光屈光性角膜术(LASIK 和 LASEK) 对泪膜稳定性及角膜中央知觉的影响. *第二军医大学学报*, 2007, 28:404-407.
- [8] Wu Y, Chu RY, Zhou XT, et al. Recovery of corneal sensitivity after laser-assisted subepithelial keratectomy. *J Cataract Refract Surg*, 2006, 32:785-788.

(收稿日期:2009-10-09)

(本文编辑:柴玲玲)